NOTICE SUR LES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. le Dr Georges HAYEM

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
Libraires de l'Académie de Médecine
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN
1901
1901

TABLE DES MATIÈRES

TITRES SCIENTIFIQUES ET FONCTIONS

Interne des hôpitaux (1864-1869).

Membre de la Société anatomique (1864).

Membre de la Société médicale d'observation (1865).

Membre de la Société de biologie (1866).

Lauréat de l'internat : médaille d'argent (1866). — Médaille d'or (1867).

Lauréat de la Faculté de médecine : médaille d'argent (thèse 1868).

Préparateur du laboratoire d'anatomie pathologique (1867), et directeur adjoint du même laboratoire (1873).

Agrégé de la Faculté de médecine (section de médecine, 1872. Premier de la promotion).

Médecin des hôpitaux (1872).

Fondateur et directeur de la *Revue des sciences médicales en France et à l'étranger* (1873).

Lauréat de l'Académie de médecine (prix Portal, 1875).

Lauréat de l'Institut (prix de médecine et de chirurgie, 1878 et 1882).

Professeur de thérapeutique et matière médicale (1879).

Membre de l'Académie de médecine (1886).

Professeur de clinique médicale (1893).

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

INTRODUCTION

En 1867, Vulpian, dont j'avais l'honneur d'être l'interne, me prit comme préparateur. Depuis cette époque je n'ai pas cessé d'avoir à ma disposition un laboratoire de recherches.

Ma vie scientifique a été ainsi, pour ainsi dire, double : elle a été partagée entre les occupations professionnelles et professorales et les travaux techniques proprement dits, expérimentaux.

Aussi mes très nombreuses publications comprennent-elles des recherches cliniques, anatomo-pathologiques et thérapeutiques, comme en font tous les médecins soucieux d'utiliser les matériaux d'étude qu'ils peuvent recueillir dans les hôpitaux, et des travaux plus spéciaux, ayant un caractère plus scientifique et ressortissant à la médecine expérimentale.

Tous ces travaux ont comme lien commun l'effort que nous devons faire constamment pour arriver à la connaissance de la vérité ; mais beaucoup d'entre eux viennent se grouper autour d'une idée principale ; ils tendent vers un but entrevu et visé avec persistance pendant un plus ou moins grand nombre d'années.

Je vais essayer de présenter un tableau d'ensemble de ces principaux groupements, de faire une sorte de synthèse rapide de celles de mes publications qui sont logiquement reliées les unes aux autres.

Cette esquisse préliminaire sera divisée en trois parties : la première sera consacrée à mes travaux d'hématologie ; la seconde à mes recherches sur la digestion et sur les maladies de l'estomac ; la troisième à mes travaux de thérapeutique.

« L'avenir appartient à l'hématologie. » Telle est la première phrase de la monograghie que j'ai consacrée au sang et à ses altérations anatomiques (214) (1). Les travaux de Pasteur avaient fait naître dans mon esprit l'idée que les médecins ne connaissaient pas le sang d'une manière suffisante ; que ce liquide, servant d'intermédiaire entre le monde cellulaire intraorganique et le monde extérieur, devait jouer un rôle considérable dans la plupart des processus pathologiques. Mes recherches commencées en 1875 me conduisirent bientôt à la découverte du troisième corpuscule du sang (1877).

On ne connaissait jusqu'alors que deux éléments du sang : les globules rouges et les globules blancs. Dans le sang des vivipares on avait signalé certaines particules et dans le sang des ovipares des cellules qu'on croyait de rencontre. En réalité, sous ces aspects différents, il s'agissait d'un véritable élément normal et constant dont les caractères et la signification n'avaient pas été précisés. Par suite, mes principales recherches hématologiques, celles que j'ai poursuivies pendant le plus longtemps, forment, par leur ensemble, l'*histoire anatomique*, *physiologique et pathologique du troisième corpuscule*.

Je vais m'efforcer d'en donner une idée générale.

Lorsqu'on fait une préparation de sang de grenouille, en en recueillant une gouttelette sur une lame de verre recouverte d'une lamelle, on en voit les éléments prendre une disposition particulière. Autour d'amas plus ou moins volumineux, constitués par un nombre variable de cellules incolores, les globules rouges viennent tourbillonner et se grouper en cercles concentriques, de manière à former des dessins que M. Ranvier a comparés à des *rosaces*.

(1) Les chiffres placés entre parenthèses sont des renvois à la liste des publications.

Quand on fait une préparation analogue avec le sang d'un vivipare, en couche un peu épaisse, les globules rouges s'amassent aussi autour de points nodaux occupés par un amas de corpuscules incolores.

Chez les animaux ovipares, à globules rouges nucléés, comme la grenouille, les éléments qui forment le centre des rosaces ont été considérés comme des globules blancs. Chez les animaux supérieurs,

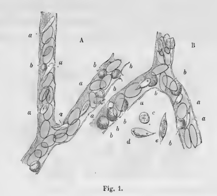


Fig. 1.

A. Capillaires du mésentère de la *Rana viridis*. On voit circuler avec les globules rouges un certain nombre d'hématoblastes. — B. Capillaires de la membrane interdigitale de la *Rana temporaria*. — *a*, *a*, hématoblastes ; *b*, *b*, globules blancs ; *c*, *d*, *e*, hématoblastes représentés à un plus fort grossissement. L'élément est arrondi parce qu'il est vu dans le sens de la longueur.

les particules incolores, constituant les amas qui correspondent au centre des rosaces du sang de grenouille, ont reçu divers noms et ont été regardées par M. Ranvier comme de simples granulations fibrineuses.

En réalité, les amas en question résultent de la confluence de véritables éléments anatomiques, ayant, dans le sang de la grenouille et des autres ovipares, une forme cellulaire bien définie, et, dans le sang des vivipares, une forme corpusculaire comme les globules rouges eux-mêmes. Ces éléments, sous ces deux formes différentes, pos-

sèdent la même propriété générale : qu'ils soient nucléés ou corpusculaires, ils s'altèrent immédiatement dès qu'ils sont sortis des vaisseaux.

Pour en reconnaître les véritables caractères, il faut les fixer à l'aide de procédés particuliers, au moment même où ils sortent des vaisseaux, ou bien les étudier sur le vivant dans le sang circulant.

Ainsi, lorsqu'on expose le mésentère d'une grenouille à l'air libre pour le soumettre à l'examen microscopique, il se produit des troubles circulatoires qui ont pour effet de ralentir le cours du sang dans un

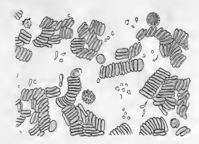


Fig. 2. — Sang humain examiné en couche mince à une température voisine de 0°.

On voit entre les piles de globules rouges, dans les mers plasmatiques, des globules blancs et des hématoblastes intacts ou très légèrement déformés.

grand nombre de petits vaisseaux. Dans ces conditions, il est facile d'apercevoir, au milieu des globules rouges, des éléments incolores, très différents des globules blancs (fig. 1). On peut faire la même observation sur toutes les parties transparentes de la grenouille : la langue, la membrane interdigitale.

Avec le sang des vivipares, celui de l'homme, par exemple, il suffit, pour qu'on puisse observer convenablement les éléments en question, d'utiliser la propriété que possède le froid d'en entraver les altérations. En maintenant une préparation, rapidement faite, à une température voisine de zéro, on aperçoit entre les piles de globules rouges, en

outre des globules blancs, de petits corpuscules arrondis, ovoïdes ou piriformes, parfaitement distincts des autres éléments du sang (fig. 2).

On peut en étudier les caractères anatomiques dans les préparations de sang desséché, convenablement faites (fig. 3).

Il existe, on le voit, dans le sang, un troisième élément dont la véritable nature avait jusqu'alors échappé.

Après l'avoir étudié dans la série des vertébrés, j'ai proposé de le désigner sous le nom d'*hématoblaste*, mes recherches m'ayant conduit à le considérer comme la première forme des globules rouges (1877).

a
b
a'
b'

Fig. 3. — Hématoblastes du sang humain à l'état sec, fort grossissement.
a, a', vus au moment où l'on rapproche l'objectif. b, b', vus au moment où l'on éloigne l'objectif.

D'un diamètre variable, mais sensiblement plus petit que celui du globule rouge, il est, comme ce dernier, *corpusculaire* (sans noyau démontrable) dans le sang des vivipares (fig. 3), *cellulaire, à noyau*, dans le sang des ovipares (fig. 1).

Chez l'homme, il mesure en moyenne 3 μ, 5, tandis que le globule rouge a un diamètre moyen de 7 μ, 5.

Il prend une part relativement importante à la constitution du sang. A l'aide d'un procédé que j'ai introduit dans la science, on peut en compter, en effet, dans le sang normal de l'homme 250.000 en moyenne par millimètre cube, soit 1 sur 20 globules rouges, tandis que le chiffre des globules blancs n'est que de 6.000 dans le même volume de sang.

— Les hématoblastes ne sont pas moins intéressants que les deux autres éléments du sang.

Le rôle qu'ils jouent en physiologie, la participation qu'ils prennent à la production de divers processus morbides sont la conséquence de leurs deux propriétés principales :

1° De leur extrême vulnérabilité ;

2° De leur transformation progressive en globules rouges fixes et légitimes.

Ces propriétés sont les mêmes dans toute la série des vertébrés.

Nous allons examiner brièvement les conséquences de ces propriétés particulières, en commençant par l'exposé des faits se rattachant à la facilité avec laquelle les hématoblastes s'altèrent dès qu'ils ne se trouvent plus dans des conditions absolument normales.

A. *Faits relatifs à la vulnérabilité des hématoblastes.*

Lorsqu'on reçoit un peu de sang, sortant des vaisseaux, sur une lame de verre inclinée ou lorsqu'on en étale rapidement avec une baguette une goutte sur une lame de verre, la plupart des hématoblastes adhèrent au verre presque immédiatement et sont accumulés dans le point où le sang a été reçu ou déposé. Quand, après avoir recueilli du sang dans un vase, on le bat pour le défibriner, les baguettes se couvrent d'hématoblastes avant d'entraîner avec elles des filaments de fibrine.

Ces éléments, dès qu'ils sont sortis des vaisseaux, deviennent visqueux et par suite adhérents entre eux et aux corps étrangers qu'ils rencontrent. C'est pour cette raison qu'ils forment les amas que nous avons signalés dans une préparation disposée pour l'examen microscopique.

On peut suivre pas à pas au microscope les modifications de forme et de constitution qu'ils subissent dans ces conditions.

Pendant le cours de ces altérations, le sang se prend en gelée, se *coagule* et les filaments de fibrine semblent partir, comme de carrefours, des hématoblastes modifiés (fig. 4).

Ceux-ci sont les seuls éléments du sang qui s'altèrent aussi profon-

dément pendant la coagulation et qui fassent, pour ainsi dire, partie intégrante du caillot sanguin.

Aussi jouent-ils un rôle des plus importants dans la production des *concrétions sanguines*.

On sait que, dans certaines circonstances, le sang peut se coaguler pendant la vie à l'intérieur des vaisseaux. Cette coagulation est parfois un processus utile, une sauvegarde de l'organisme, par exemple, lorsqu'elle a pour objet d'obturer une plaie vasculaire. Mais souvent elle est malheureusement l'origine de lésions graves.

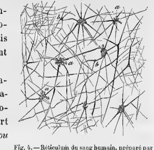


Fig. 4. — Réticulum du sang humain, préparé par lavage d'une couche mince de sang coagulé.

a, amas d'hématoblastes modifiés; *b*, fibrilles du réticulum.

Dans le processus de l'obturation des vaisseaux par coagulation du sang, ce sont les hématoblastes qui sont le point de départ de la formation du caillot ou *clou hémostatique*.

Tout point lésé d'une paroi vasculaire agit sur eux à la façon d'un corps étranger. Il en résulte que les bords d'une plaie, qui ne possèdent plus les propriétés de l'endothélium vasculaire, retiennent au passage les hématoblastes du sang qui s'écoule, pour en faire en quelque sorte le noyau du bouchon obturateur.

Les hématoblastes ne s'altèrent pas uniquement au contact de toute particule solide, autre que l'endothélium normal des vaisseaux; toute adultération, même minime, du plasma sanguin les modifie plus ou moins profondément.

C'est à cette particularité que j'ai cru devoir rapporter l'action si remarquable qu'exercent les transfusions de sang ou de solutions salines dans l'anémie par hémorragie. Ces opérations sont surtout *hémostatiques* : en agissant sur les hématoblastes, plus que sur tout

autre élément du sang, elles favorisent l'hémostase par coagulation au niveau du réseau vasculaire lésé.

En ce qui concerne les concrétions sanguines constituant des lésions plus ou moins graves, l'anatomie pathologique et les expériences sur les animaux permettent d'en reconnaître quatre variétés bien distinctes : les concrétions par *stase*; les concrétions par *battage* du sang circulant sur un point lésé des vaisseaux (la formation du caillot hémostatique nous en a donné un exemple); les concrétions par *précipitation grumeleuse*; les concrétions par *coagulation massive*.

Je me bornerai ici à ces indications sommaires, en renvoyant pour les détails au compte rendu analytique des publications. J'attirerai seulement l'attention sur les coagulations par *précipitation grumeleuse* parce qu'on peut, en les provoquant chez un animal, reproduire expérimentalement une affection analogue à celle qu'on observe chez l'homme, le *purpura hemorragica*, dont la pathogénie était restée jusqu'alors très obscure.

L'expérience principale consiste à injecter à un animal du sérum provenant d'une autre espèce, par exemple du sérum de bœuf au chien.

Le sérum du bœuf s'attaque surtout aux hématoblastes du sang du chien transfusé. Il les altère de manière à les rendre adhérents les uns aux autres, de telle sorte qu'ils forment des amas compacts, relativement volumineux, autour desquels viennent adhérer des globules rouges et quelques leucocytes. C'est un phénomène absolument comparable à celui de l'*agglutination* des microbes par certains sérums.

Le sang circulant charrie alors une quantité considérable de grumeaux qui vont se bloquer dans les petits vaisseaux et déterminer des infarctus hémorragiques.

Le sérum et le sang étrangers doivent ces propriétés intéressantes à des matières analogues aux substances dites bactéricides et globulicides, car, dans des recherches ultérieures, j'ai fait voir que le

sérum étranger, chauffé à 56-57°, perd ses propriétés nocives (242).

Il paraît très probable, d'après ces faits expérimentaux, que certaines maladies hémorragiques de l'homme sont dues à la pénétration dans le sang de matières capables d'adultérer les hématoblastes et de provoquer la formation de caillots par précipitation. Et, en effet, dans le purpura hemorragica, dans la variole hémorragique, le sang des malades donne un caillot n'ayant plus la propriété de se rétracter et de fournir du sérum, en même temps qu'il s'appauvrit considérablement en hématoblastes (1).

Comme dernière conséquence de la vulnérabilité des hématoblastes, je citerai la participation de ces éléments au processus de la formation du pus par diapédèse.

Les hématoblastes altérés par la cause phlogogène à l'intérieur même des vaisseaux, dans le sang circulant, soit directement, soit par l'intermédiaire des parois vasculaires, forment par agglutination des amas qui vont bloquer les capillaires de la partie irritée.

Le cours du sang se ralentit, la pression intraveineuse augmente, les veines se dilatent, et les globules blancs, accumulés et pressés contre la paroi des veinules, s'extravasent par diapédèse. Les hématoblastes jouent, dans ce processus complexe, le rôle de cause prochaine. On voit que celle-ci est d'ordre mécanique.

B. *Faits relatifs à la transformation des hématoblastes en hématies.* — En remplissant ses multiples fonctions, le sang s'use, les éléments en sont détruits. Et, cependant, ce liquide important présente une constitution d'une remarquable fixité. Cela tient à ce que, d'une part, le plasma se renouvelle sans cesse par l'apport de la lymphe, tandis que de nouveaux éléments viennent remplacer ceux qui disparaissent. Ce processus de rénovation est remarquablement activé lors de pertes de sang.

L'organisme des animaux possède à un haut degré le pouvoir de

(1) Le fait de l'appauvrissement du sang en hématoblastes dans le purpura hemorragica, a été vu pour la première fois par J. Denys (1887). J'ai montré qu'il entraîne la non-rétractilité du caillot et l'absence de formation de sérum.

réparer ces pertes, même lorsqu'elles sont abondantes et multiples, et, à cet égard, celui de l'homme est admirablement doué. L'histoire de la saignée, dont les médecins ont tant abusé à certaines époques, suffirait à le démontrer.

Par quel procédé la reconstitution globulaire s'effectue-t-elle ? Il

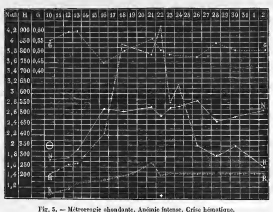


Fig. 5. — Métrorragie abondante. Anémie intense. Crise hématique.

N, nombre des globules rouges. — R, richesse globulaire exprimée en globules sains; les chiffres indiquent des millions. — H, hématoblastes; les chiffres indiquent des milliers. — G, valeur individuelle des globules rouges; les chiffres indiquent des unités. Le 10 juillet ⊖ fin de l'hémorragie. La poussée hématoblastique qui précède la rénovation du sang se fait lentement parce que la perte a duré longtemps.

s'agit là d'un acte de défense organique bien intéressant à connaître.

Au moment où j'ai commencé mes études sur les hématoblastes, quelques auteurs soutenaient encore que les globules rouges provenaient d'une transformation des globules blancs, d'autres les faisaient dériver des éléments hémoglobiques de la moelle des os, décrits par Neumann, puis par Bizzozero. Cette dernière opinion est encore défendue aujourd'hui par un grand nombre d'hématologistes.

Celle que je soutiens depuis 1877 peut être ainsi formulée : Chez l'adulte, les hématies sont régénérées par les hématoblastes, et il en est ainsi dans toute la série des vertébrés.

Pour établir cette proposition, j'ai accumulé un grand nombre de preuves tirées soit d'expériences, soit de faits d'ordre pathologique.

A l'état normal, on peut reconnaître dans le sang un certain nombre d'éléments intermédiaires entre les hématoblastes et les globules

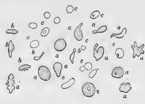


Fig. 6. — Sang d'un chien rendu anémique à l'aide de saignées multiples. Préparation sèche. On a rapproché ici les divers types d'éléments disséminés dans la préparation.

a, *a*, globules rouges plus ou moins déformés, de tailles diverses; *b*, *b*, globules nains; *c*, *c*, hématoblastes, la plupart hypertrophiés et intermédiaires.

rouges. Mais, dans ces conditions, ces formes sont nécessairement peu nombreuses et peu frappantes.

Il n'en est plus de même lorsqu'on examine le sang en pleine reconstitution globulaire.

L'étude détaillée des modifications que présentent les éléments du sang à la suite des hémorragies est à cet égard remarquablement instructive. En la poursuivant, aussi bien chez les ovipares que chez les vivipares, on peut se convaincre jusqu'à la plus entière évidence que les hématoblastes, qu'ils soient nucléés ou non, prennent dans toute la série des vertébrés la même part à la rénovation sanguine.

Celle-ci commence toujours par une augmentation considérable dans le nombre des hématoblastes. Chez l'homme et chez le chien ces éléments peuvent monter, en quarante-huit heures, de 200.000 à

plus de 700.000. C'est le phénomène que j'ai décrit sous le nom de *crise hématique* ou *hématoblastique* (fig. 5).

En même temps et immédiatement après, le sang renferme un nombre élevé de globules rouges, petits, souvent si exigus que je les ai appelés *globules nains*. Déjà les formes intermédiaires sont plus abondantes, et d'observation plus facile. Elles le deviennent encore plus après des saignées multiples, faites à des intervalles assez rapprochés pour que la réparation du sang n'ait pas le temps de se faire complètement entre chaque hémorragie (fig. 6).

Chez la grenouille, une seule hémorragie abondante suffit pour faire apparaître un grand nombre d'éléments intermédiaires entre les hématoblastes et les hématies adultes, ce qui permet d'obtenir des préparations très démonstratives.

On observe les mêmes faits chez les autres ovipares, chez le pigeon, par exemple (288).

L'étude de la réparation du sang à la suite des maladies aiguës chez l'homme fournit des résultats analogues.

La crise hématique, constituée par une poussée d'hématoblastes, précédant la rénovation globulaire, suit la marche de la courbe thermique. Elle est brusque et à poussée unique lorsque la maladie, comme la pneumonie, par exemple, se termine par une chute rapide de la température (*crisis*) ; lente et à poussées multiples à la fin des infections, comme la fièvre typhoïde, qui se jugent par une descente progressive de la courbe thermique (*lysis*).

Nous nous contenterons de donner ici un exemple de crise pneumonique (fig. 7).

Les maladies chroniques, notamment celles qui produisent de l'anémie par déglobulisation, permettent aussi de constater l'apparition dans le sang de formes globulaires jeunes, incomplètement développées, reliant les hématoblastes aux hématies adultes.

La rénovation du sang par les hématoblastes est donc établie sur des bases solides, et elle est facile à vérifier dans toute la série des vertébrés.

J'ajoute qu'elle seule est capable d'expliquer les modifications



O Commencement de la défervescence. + Fin de la défervescence.

Fig. 7.

N, globules rouges, les chiffres indiquent des millions; H, hématoblastes; B, globules blancs, les chiffres indiquent des milliers; G, valeur individuelle des globules rouges, les chiffres indiquent des centièmes.

numériques des globules rouges observées après les pertes de sang et pendant la convalescence des maladies aiguës.

Un seul exemple suffira pour montrer l'importance de ces fluctuations.

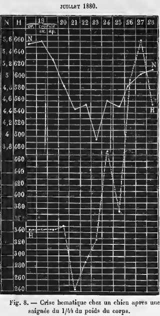


Fig. 8. — Crise hematique chez un chien après une saignée du 1/44 du poids du corps.

N, nombre des globules rouges, les chiffres expriment des millions ; H, hématoblastes, les chiffres expriment des milliers ; *or.*, sang de l'oreille ; *crurale*, sang de l'artère crurale : *av.*, avant la saignée ; *ap.*, après la saignée.

Chez un chien vigoureux, on pratique une saignée abondante s'élevant à $\frac{1}{44}$ du poids du corps.

Au bout de quatre jours (période de dilution du sang), le nombre des globules rouges, primitivement de 5 600.000 par millimètre cube, tombe au minimum de 3.983.600 ; quatre jours après (phase de la réparation), il atteint le chiffre de 5.022.000.

En quatre jours, le sang a donc gagné 1.038.500 globules rouges par millimètre cube (voir la figure 8).

Cette production d'éléments, considérable et extrêmement rapide, est la règle chez les individus d'ailleurs sains. Elle s'observe communément chez l'homme à la suite des hémorragies de cause accidentelle.

Comment une telle multiplication d'éléments pourrait-elle se produire si elle était confiée à la moelle osseuse qui, chez les adultes vigoureux, est en grande partie graisseuse ?

Remarquons, de plus, que la moelle osseuse est extrêmement réduite,

ou même absente, chez nombre d'ovipares (poissons, par exemple), qui peuvent, cependant, réparer des pertes de sang.

La moelle rouge des os, chez l'homme et chez les vivipares, renferme, il est vrai, des cellules hémoglobiques, analogues aux corpuscules rouges nucléés du sang embryonnaire et, dans certaines circonstances pathologiques, quelques-unes de ces cellules passent dans le torrent circulatoire.

Je n'ai pas manqué d'étudier ces faits avec soin, mais je ne puis leur accorder la signification que leur attribuent actuellement un grand nombre d'hématologistes (voir le résumé analytique) (1).

(1) L'opinion que je défends depuis vingt-quatre ans se rattache à une grosse question qui a donné lieu dans ces trente dernières années à un nombre incalculable de travaux : celle de la formation et de la rénovation des globules rouges. Presque tous les auteurs avaient cherché à la résoudre en étudiant le sang de l'embryon et les cellules des organes hématopoiétiques et s'étaient habitués à considérer le globule rouge comme issu d'un élément primitivement incolore et nucléé, prenant naissance dans ces organes. En signalant dans le sang lui-même des corpuscules nombreux, destinés à former des hématies, j'ai placé la question sur un nouveau terrain.

Quelques observateurs continuèrent à soutenir les opinions anciennes ; mais un assez grand nombre de savants furent bientôt convaincus que les hématoblastes représentaient un véritable élément anatomique.

Parmi eux je citerai Vulpian, Bizzozero, Laker, Mondino, M. Mathias Duval, Eberth, Schimmelbusch, Neumann, etc.

Lorsque, cinq ans environ après mes premières publications, Bizzozero annonça la découverte d'un troisième élément du sang, auquel il donna le nom de *plaquette*, tous les histologistes reconnurent l'identité des plaquettes et des hématoblastes. Le nom de plaquette se répandit, cependant, même en France, parce qu'on ne voulut pas croire à la transformation des hématoblastes en globules rouges.

Cependant, dans ces dernières années quelques auteurs, comme P. Albertoni, E. Neumann, ont vérifié les faits que j'ai décrits chez les ovipares dont le sang se répare. Ils ont pu y reconnaître les formes intermédiaires entre les hématoblastes et les hématies complètement développées.

On tend donc aujourd'hui à accepter mon opinion pour les animaux à globules rouges nucléés. Cette concession est de la plus grande importance. Elle est à mes yeux une confirmation de mes recherches, car, encore une fois, l'hématoblaste nucléé des ovipares correspond exactement à l'hématoblaste corpusculaire des vivipares. Il s'agit, au point de vue anatomique et physiologique, d'un seul et même élément dans toute la série des vertébrés, de même que le globule rouge forme, au point de vue de l'anatomie et de la physiologie générales, un seul et même élément, qu'il soit nucléé ou corpusculaire.

Je ferai remarquer encore que maints auteurs ont préconisé des procédés d'étude (mode d'étalement, coloration, montage) qui fixent mal les hématoblastes des vivipares et les rendent à peu près méconnaissables. Ceux de l'homme sont déjà d'une fixation difficile, ceux des animaux de laboratoire, chiens, lapins, cobayes, chats, le sont encore

— La connaissance des faits relatifs à la rénovation des globules rouges du sang par les hématoblastes m'a permis encore d'émettre des vues nouvelles sur les *diverses variétés d'anémie*.

S'il est facile de comprendre la production des anémies par pertes de sang, le problème soulevé par les anémies qui apparaissent pour ainsi dire spontanément est plus complexe.

Quand il existe des lésions organiques pouvant entraver la reconstitution du sang, l'anémie est dite *symptomatique*.

La nutrition du sang est en souffrance, comme celle des autres tissus. Dans ces cas le processus de l'anémie n'est pas toujours simple, mais il a pour point de départ un substratum anatomique, une maladie organique plus ou moins grave.

On observe, indépendamment de ces faits, des anémies dites *spontanées* ou *protopathiques*, qui semblent être indépendantes de toute lésion d'organes. La pathogénie de ces anémies a exercé la sagacité des médecins et est encore aujourd'hui l'objet de discussions.

Les deux principaux types des anémies spontanées de l'adulte sont l'anémie chlorotique ou simplement la *chlorose*, et l'anémie dite *pernicieuse progressive*.

La première, lorsqu'elle n'est pas combinée avec une tuberculose, est constamment curable ; la seconde se termine presque fatalement par la mort.

Cette différence capitale entre les deux maladies dépend de la manière dont les hématoblastes se comportent respectivement dans chacune d'elles.

Dans l'anémie chlorotique, la cause encore discutée, productrice de l'anémie, n'atteint pas les hématoblastes. Elle s'attaque aux globules rouges adultes, en hâte la destruction, mais laisse intact l'élément rénovateur, l'hématoblaste.

Quand la destruction globulaire exagérée cesse, le sang ne tarde pas à reprendre ses caractères physiologiques, la maladie guérit.

plus et de nombreux histologistes — à en juger par leurs descriptions — n'ont dû voir au microscope que des hématoblastes plus ou moins profondément modifiés.

Dans l'anémie pernicieuse progressive, la cause morbide, probablement toxique, altère les hématoblastes et, en les détruisant, elle étouffe le globule rouge pour ainsi dire dans l'œuf. Le processus de l'anémie procède d'un arrêt dans la formation des éléments ; c'est pourquoi je le désigne sous le nom d'*anhématopoïèse*.

On remarquera que, dans cette maladie, comme dans toutes les anémies graves, on voit apparaître dans le sang des globules rouges nucléés provenant de la moelle des os.

Ce ne sont certainement pas des éléments actifs de régénération, puisque l'anémie fait des progrès incessants.

Le réveil de la moelle osseuse ne peut être considéré, en pathologie générale, que comme un processus de défense tout à fait insuffisant, et généralement de mauvais augure.

Si nous rapprochons de l'anémie par altération destructive des hématoblastes, le processus hémorragique que nous attribuons à une précipitation de ces éléments dans le sang, nous voyons qu'il existe en quelque sorte une pathologie des hématoblastes.

Les deux maladies ayant comme base fondamentale une lésion démontrable de ces petits éléments sont le purpura hemorragica et l'anémie dite pernicieuse progressive.

Elles présentent d'ailleurs cliniquement des points de contact que j'ai fait récemment ressortir (288).

— Mes recherches hématologiques n'ont pas été limitées à l'étude des hématoblastes ; elles se sont étendues aux autres parties constituantes du sang, ainsi qu'aux maladies et aux processus dans lesquels sont impliquées des altérations de ce liquide.

J'ai perfectionné la *technique* de l'examen du sang et créé des procédés cliniques permettant de faire servir couramment cet examen au diagnostic d'un grand nombre de maladies.

L'instrument que j'ai imaginé avec M. Nachet, en 1875, pour faire le dénombrement des éléments du sang, a été généralement adopté et a servi de modèle à tous les appareils de numération utilisés depuis cette époque.

C'est à l'aide de cet instrument, désigné sous le nom d'*hématimètre*, que j'ai pratiqué la numération des éléments du sang, y compris les hématoblastes, chez l'homme et chez différents animaux, dans diverses conditions physiologiques et dans un nombre considérable d'états pathologiques.

A une époque où l'on connaissait d'une manière très imparfaite les altérations des éléments anatomiques du sang, j'ai fait voir que certaines lésions des globules rouges étaient dues à la manière défectueuse de faire les préparations, qu'elles étaient *artificielles*, et j'ai fait des altérations des globules rouges dans les anémies une description nouvelle, qui, depuis, a été reproduite dans tous les traités de pathologie. Ces premières études ont obtenu un des prix de médecine de l'Académie des sciences, en 1878.

Parmi les modifications que subissent les hématies dans certains cas d'anémie intense, je signalerai particulièrement celles qui donnent naissance aux corpuscules mobiles que j'ai décrits sous le nom de *pseudo-parasites*. De très petits globules rouges, avortés dans leur évolution, sont animés de mouvements de translation dans le champ de la préparation et ont été pris pour des bactéries par un certain nombre d'observateurs. Ainsi se trouve constituée une des particularités les plus curieuses des lésions anémiques du sang.

Dans une étude détaillée des principaux poisons qui ont la propriété de transformer l'hémoglobine en méthémoglobine, j'ai donné une classification de ces poisons et précisé la manière dont ils agissent sur les hématies.

Mes recherches sur les globules blancs n'ont pas été sans résultats.

En 1878, j'ai distingué deux variétés de mononucléaires, dont j'ai complété récemment la description (1890).

En 1871, j'ai signalé la présence de microbes dans les globules blancs et le transport des éléments ainsi altérés dans les abcès métastatiques. Les travaux récents de M. Metchnikoff sur la phagocytose ont montré l'intérêt de cette constatation.

Plus tard, après Virchow et un certain nombre d'autres savants,

j'ai attiré l'attention sur les *leucocytoses*, que la numération des éléments du sang permet d'apprécier avec plus d'exactitude qu'autrefois, et j'ai fait connaître la *leucocytose cancéreuse*, en insistant sur la valeur diagnostique de cette lésion.

Enfin, j'ai contribué à étendre nos connaissances sur les altérations leucémiques du sang. Entre autres faits, j'ai signalé la pénétration dans le sang leucémique de corpuscules particuliers, très abondants dans les organes hématopoiétiques, très clairsemés, au contraire, dans le sang normal.

Récemment j'ai décrit, avec M. G. Lion, la forme chronique de la leucémie à petits éléments, et montré qu'elle est caractérisée par l'accumulation dans le sang de mononucléaires clairs.

Il faut en distinguer la lymphocythémie vraie où les mononucléaires sont de la variété opaque, lésion rare dont j'ai publié un cas probant il y a quelques mois.

Je ne puis terminer cette énumération, sans citer les descriptions cliniques concernant la *pathologie du sang*, notamment celles de la *chlorose* et de ses diverses formes, des *anémies symptomatiques*, des *anémies post-hémorragiques*, des *diverses espèces de purpura*, du *scorbut*, de l'*hémoglobinurie*, etc. Toutes ces descriptions, faites avec des documents originaux, ont montré la portée pratique des études scientifiques que j'ai poursuivies pendant un grand nombre d'années, en complétant nos connaissances sur la symptomatologie, le diagnostic et le traitement des maladies dites du sang.

Les troubles digestifs entrent pour une part importante dans la symptomatologie des diverses formes cliniques de l'anémie. Mes études d'hématologie devaient donc me conduire tout naturellement à m'occuper des maladies du tube digestif.

Longtemps négligée, cette partie de la pathologie commençait d'ailleurs à captiver l'attention des médecins, tant en France qu'à l'étranger, et à juste raison, car elle présente un intérêt scientifique et pratique considérable.

Il était nécessaire de préciser et de compléter nos connaissances sur un grand nombre de points. Les physiologistes, malgré bien des efforts, ne nous avaient donné que des notions assez incomplètes sur les actes qui se passent dans l'estomac et, aujourd'hui encore, la question soulevée par la *peptonisation* est imparfaitement résolue.

Les procédés d'examen, propres à nous renseigner sur les déviations pathologiques de la fonction gastrique, tendaient à se multiplier et à se perfectionner. On commençait à utiliser, à la suite de Leube, d'Ewald et Boas, la sonde gastrique, pour surprendre l'organe en plein travail et en soumettre le contenu à un examen scientifique, à la fois chimique et histologique. Mais les procédés d'analyse du contenu stomacal, recueilli pendant le cours des digestions, étaient fondés sur des méthodes trop sommaires pour qu'on pût en tirer tout le parti désirable.

L'étude des organes recueillis après la mort, qui fournit aux médecins de si précieux renseignements quand elle est rapprochée des symptômes observés pendant la vie, offrait des lacunes regrettables. On connaissait mal, notamment, les lésions de la muqueuse gastrique qui s'altère rapidement après la mort. Aussi les vues systématiques, les conceptions *a priori* étaient-elles plus nombreuses dans ce domaine de la pathologie que dans aucun autre et avaient-elles pour conséquence une thérapeutique pleine de tâtonnements.

Il y avait donc un vaste champ de recherches à entreprendre.

Pour aborder le problème de la fonction chimique de l'estomac et faire choix d'un procédé clinique, applicable à la détermination des désordres de cette fonction, la collaboration d'un chimiste compétent était indispensable. Je l'ai trouvée dans le concours de mon distingué chef de laboratoire, M. J. Winter (222).

Il ne pouvait pas être question, pour atteindre le but que nous poursuivions, de faire une analyse chimique complète du suc stomacal prélevé à un moment déterminé de la digestion. Notre attention devait se porter sur l'élément chlore qu'on peut doser exactement et qui, à l'époque où nous avons commencé nos études, semblait être, sous la

forme d'acide chlorhydrique libre, l'élément actif le plus important parmi ceux qu'on peut rencontrer dans l'estomac.

Les physiologistes avaient admis, en effet, avec Bidder et Schmidt, que l'acide du suc gastrique est de l'acide chlorhydrique libre, et les premières recherches faites dans un but clinique avaient attiré l'attention des médecins uniquement sur l'existence de cet acide.

Son intervention comme adjuvant de la pepsine était restée, aux yeux de tous, une action catalytique et Ewald, le promoteur des analyses cliniques du suc stomacal, avait pu dire et faire admettre que « la richesse du suc gastrique en acide chlorhydrique libre est le thermomètre de l'activité fonctionnelle de l'estomac ».

Nos études préliminaires nous ont montré que l'acide chlorhydrique libre n'est ni la forme unique, ni la forme prépondérante du chlore gastrique. Celui-ci se montre, en réalité, sous trois formes bien distinctes : les chlorures minéraux, l'acide chlorhydrique libre, faisant souvent défaut, et un acide chlorhydro-organique toujours abondant.

M. Winter est parvenu à doser pratiquement ces trois éléments.

A l'aide de son procédé, dit *chlorométrique*, dont je donnerai la description dans la partie analytique, en raison du rôle important qu'il a pris dans mes travaux personnels, nous avons entrepris, M. Winter et moi, des études préliminaires que je jugeais indispensables pour arriver à l'interprétation des faits pathologiques.

Nous avons étudié, chez l'homme, la digestion du repas d'épreuve (thé et pain) dans les conditions les plus normales ; chez le chien, la digestion de l'eau distillée, puis de l'eau et de la viande.

Parmi les nombreux résultats que nous avons obtenus, il en est deux qui doivent être considérés comme fondamentaux. Ce sont les suivants :

a. *Marche cyclique* de la digestion ;

b. *Importance* jusqu'alors méconnue du *chlore organique*.

Le travail chimique de l'estomac suit une évolution qui peut être divisée en deux phases principales : une phase d'augment, une phase de déclin.

Pendant la première, les éléments chlorés partent d'une certaine limite pour atteindre un maximum qui ne doit pas être dépassé. En d'autres termes, la concentration chlorée du contenu gastrique augmente jusqu'à un état limite qui marque l'acmé du processus.

Pendant cette phase la fermentation gastrique suit son cours et se traduit par des variations régulières des éléments chlorés.

Le chlore minéral, abondant au début, va en diminuant pour atteindre une valeur minima qui correspond au maximum du chlore total.

Cette diminution est la conséquence de l'utilisation du chlore d'origine sanguine et de sa transformation en combinaison chloro-organique. Celle-ci est prédominante et possède la même fonction acide que l'acide chlorhydrique libre dont le dégagement est possible, fréquent même, mais non nécessaire.

Les deux acides chlorés provenant de la réaction fermentative atteignent leur maximum à la fin de cette première phase, précisément au moment du minimum du chlore minéral. Ce fait est constant et typique.

Pendant la deuxième phase, celle de déclin et d'évacuation gastrique, il y a régénération du chlore minéral et décroissance des deux acides chlorés.

Nous avons encore constaté, comme particularité remarquable, que l'acidité du milieu stomacal s'écarte normalement très peu de la somme de ces deux acides : acide chlorhydrique libre et acide chloro-organique.

Soit A = acidité totale, H = acide chlorhydrique libre, C = acide chloro-organique.

On a sensiblement $A = H + C$ ou $\frac{A - H}{C} = 1$.

Comme il existe toujours d'autres facteurs acides, on obtient, en moyenne, au bout d'une heure, pendant la digestion du repas d'épreuve, chez l'homme, $\frac{A - H}{C} = 0{,}86$.

Ce rapport des valeurs acides, que nous désignons par le coefficient α, est particulièrement intéressant à considérer dans les cas pathologiques. Il sert à apprécier les déviations qualitatives du processus.

— Après avoir recueilli ces renseignements sur la digestion normale, je me suis cru autorisé à introduire dans la pratique le procédé chlorométrique. J'ai pu reconnaître ainsi que, chez les malades, l'acte chimique s'accomplissant dans l'estomac subit des déviations nombreuses et souvent très accentuées, dont bon nombre avaient échappé aux autres moyens d'investigation. Dans certains cas, par exemple, on trouve une grande augmentation des produits chloro-organiques à un moment de la digestion où l'acide chlorhydrique libre fait défaut, ou existe en quantité minime.

Il s'agit là d'une déviation fréquente ayant une signification particulière, mais qu'il est impossible de reconnaître lorsqu'on se borne à la recherche qualitative ou quantitative de l'acide chlorhydrique libre.

Dans la pratique, on fait prendre aux malades un repas d'épreuve, toujours le même, qu'on extrait au bout d'une heure. Pour que les chiffres fournis par l'analyse pussent être comparés rigoureusement à ceux que donne la digestion du même repas chez l'homme sain, il faudrait que l'évolution de la digestion dans le temps fût la même à l'état pathologique qu'à l'état normal.

Or, il est tellement loin d'en être ainsi, que chez presque tous les malades, il y a en même temps déviation chimique et *trouble évolutif*.

Dans un grand nombre de circonstances, l'évacuation stomacale est tardive, l'évolution de la digestion est traînante et cette anomalie est certainement la cause principale des maux dont se plaignent les gastropathes. C'est un fait que les importantes recherches de M. Bouchard sur la dilatation ont mis en évidence.

Les médecins allemands l'ont rattaché à l'affaiblissement du pouvoir moteur de l'estomac, trouble fonctionnel qui serait, d'après eux, indépendant des actes chimiques.

Mais, à côté de digestions prolongées, parfois pour ainsi dire indé-

finiment, il existe des digestions extrêmement courtes, des évacuations hâtives.

La question est complexe. Au moment où l'on retire par la sonde le repas d'épreuve, c'est-à-dire au bout d'une heure, on se trouve, tantôt au début de la digestion, tantôt à la fin; on rencontre même des cas où l'estomac est déjà vide à la soixantième minute.

Aussi ai-je fait remarquer qu'une digestion stomacale pathologique, pour un certain repas d'épreuve, n'est scientifiquement déterminée que lorsqu'on s'est rendu compte de sa marche évolutive.

Le carton d'analyse du repas extrait au bout d'une heure indique en général clairement s'il s'agit d'une digestion courte ou d'une digestion prolongée, grâce aux rapports qu'affectent entre elles les valeurs dosées. On peut donc, le plus souvent, se contenter d'une seule analyse. J'ai pensé, cependant, qu'il était de la plus haute importance d'acquérir des données précises sur les variations de l'évacuation gastrique.

Je les ai obtenues dans mes études sur les *troubles évolutifs* en pratiquant des examens en série, c'est-à-dire des extractions multiples à des heures déterminées, pendant le cours de la digestion du même repas d'épreuve.

Cette méthode, que j'ai utilisée chez un très grand nombre de malades habitués à l'emploi du siphon stomacal, nous fait connaître avec une grande précision les troubles de la fonction stomacale, au double point de vue des actes moteurs et des actes chimiques.

C'est certainement le procédé d'exploration le plus complet et le plus utile qui puisse être employé en clinique.

Les troubles évolutifs nous révèlent des états fonctionnels très divers qu'il serait impossible d'énoncer ici en détail.

Les documents que j'ai rassemblés sur ce point tendent à établir, contrairement à ce que maints auteurs ont avancé, que dans tous les cas où il n'y a pas d'obstacle mécanique à l'évacuation gastrique, celle-ci est étroitement subordonnée à la fonction chimique.

Ce résultat intéressant pour la physiologie a été pour moi une source précieuse d'indications thérapeutiques.

— Ainsi compris et appliqué, le chimisme stomacal permet aux médecins de recueillir des éléments de diagnostic de la plus haute valeur. Les renseignements fournis par les analyses doivent être considérés uniquement comme des signes objectifs de maladie et, comme tels, ils demandent à être judicieusement appréciés.

Il convient, à cet effet, de les rapprocher de tous les autres symptômes révélés par l'interrogatoire des malades et par les procédés physiques d'exploration.

La valeur particulière qu'il faut leur attribuer réside dans ce fait qu'ils sont l'expression la plus nette des troubles relevant des altérations survenues dans l'état structural de l'estomac.

Pour le démontrer et pour mettre en lumière la signification des types chimiques, il était nécessaire de reprendre l'étude anatomo-pathologique des lésions stomacales et surtout de celles qui ont pour siège la muqueuse, partie de l'organe qui s'altère si rapidement par auto-digestion, *post mortem*, que les altérations n'avaient pu en être nettement définies.

Je poursuis cet important travail depuis douze ans.

L'emploi de procédés particuliers de fixation m'a permis de recueillir, dans d'excellentes conditions, plus de 300 estomacs dont j'ai fait l'étude histologique. Il m'a été possible ainsi de faire connaître les *diverses variétés de gastrite* qui correspondent aux types chimiques observés pendant la vie : diverses formes de gastrite glandulaire hyperplasique ou dégénérative, gastrites interstitielles et mixtes, transformation intestinale de la muqueuse stomacale, etc.

Je tiens à bien faire saisir le sens qu'il faut attacher à ces recherches à la fois cliniques et anatomo-pathologiques.

Le chimisme stomacal correspond en technique clinique à la percussion et à l'auscultation des organes thoraciques. Et, de même que ces deux méthodes d'examen, précieuses entre toutes, restent infructueuses sans le concours des connaissances anatomo-pathologiques concernant le cœur et les poumons, de même les indications fournies par l'exploration chimique de l'estomac réclament les

lumières apportées par l'examen histologique de l'organe après la mort.

Voici, par exemple, un malade dont le suc gastrique étudié pendant la vie était abondant et hyperacide. Peut-on admettre qu'il était atteint d'une sorte de névrose sécrétoire lorsqu'à l'autopsie on trouve une muqueuse très épaissie, essentiellement constituée par des tubes glandulaires énormes où les éléments sont multipliés et hypertrophiés? Et, si nous prenons un état inverse, est-on en droit de considérer l'*anachlorhydrie* ou même l'*apepsie* comme la conséquence d'un trouble nerveux, lorsque l'anatomie pathologique permet de constater dans ces cas une atrophie de l'appareil glandulaire de l'estomac? — L'introduction de ces nouvelles données dans la science devaient amener la revision d'importants chapitres de la pathologie stomacale.

On sait que les médecins sont depuis longtemps en désaccord sur la nature de la *dyspepsie*. Celle-ci comportant un grand nombre de troubles nerveux, a été rattachée aux névroses. On en a fait l'expression d'affections primitives du système nerveux. Cette opinion n'exclut pas la participation des lésions histologiques de la muqueuse gastrique; mais elle considère ces lésions comme secondaires.

Quand sont survenus les premiers documents relatifs à l'examen chimique du suc gastrique, quelques praticiens éminents ont cru pouvoir circonscrire le domaine des névroses aux cas où le suc gastrique paraissait de constitution normale.

D'autres, au contraire, ont revendiqué pour les névroses les déviations chimiques nouvellement reconnues et ont créé la classe des névroses sécrétoires. Le débat paraissait devoir s'éterniser.

L'étude attentive des causes des maladies de l'estomac, la recherche des altérations stomacales chez les enfants du premier âge, la constatation chez les adultes, dans les circonstances les plus diverses, d'altérations souvent profondes et anciennes des glandes, m'ont permis d'établir que les gastropathies organopathiques sont d'une extrême fréquence, qu'elles débutent souvent dans l'enfance, qu'elles peuvent rester latentes pendant un grand nombre d'années et que, par suite,

les phénomènes nerveux qui constituent les symptômes essentiels des dyspepsies, sont secondaires.

Les lésions anatomiques, nées sous les influences les plus diverses, commencent, les désordres nerveux suivent.

Et cela est vrai, non seulement pour les gastronévroses, c'est-à-dire pour les troubles ayant pour siège l'estomac : éructations, hyperesthésie, gastralgie, vomissements, etc. ; mais aussi pour les désordres éloignés révélant un état anormal du système nerveux central et constituant les signes dits de *neurasthénie*.

Charcot, après Beard, a enseigné que la neurasthénie est primitive et tient sous sa dépendance les troubles digestifs. En m'appuyant sur les observations, aujourd'hui fort nombreuses, que j'ai recueillies, je crois pouvoir dire que la neurasthénie des gastropathes est *secondaire*, c'est-à-dire consécutive aux lésions.

C'est une complication éloignée, malheureusement fréquente, des états organopathiques anciens, restés méconnus pendant des années ou traités d'une manière inconsidérée.

— Parmi les conceptions nosologiques dont l'anatomie pathologique a montré la fragilité, il convient de citer particulièrement la maladie dite de Reichmann.

Ce médecin avait attiré l'attention, en 1882, sur un ensemble de signes obtenus à l'aide de l'exploration gastrique avec la sonde, signes qui lui paraissaient démontrer que, dans certains états pathologiques, l'estomac est capable de fournir un suc gastrique acide et actif, sans l'intervention de l'excitation normale produite par l'aliment.

M. Bouveret a fait du syndrome de Reichmann une maladie particulière.

Or, l'examen des organes, recueillis chez les malades qui présentaient pendant la vie les symptômes de la forme dite permanente de la maladie de Reichmann, m'a permis d'établir que ces symptômes ont pour origine un obstacle mécanique à l'évacuation gastrique.

Cette maladie n'est autre que la *sténose incomplète du pylore*, affection grave, car elle nécessite souvent une opération chirurgicale. Les

signes qui la caractérisent consistent dans la présence le matin à jeun de liquide résiduel, souillé de débris alimentaires, et sont les seuls dont un chirurgien puisse, à mon avis, s'autoriser pour entreprendre une gastro-entérostomie.

Pendant le cours d'un enseignement de quinze ans, j'ai eu l'occasion de traiter toutes les questions de thérapeutique générale et spéciale.

La partie de mon cours relative aux traitements des maladies n'a pas été publiée. A une époque aussi mouvementée que la nôtre, il m'a paru difficile de formuler en cette matière des règles d'une certaine solidité.

J'ai cru pouvoir, au contraire, livrer au public mes leçons sur les *médications* et sur les *agents physiques et naturels*.

Dans le but de rendre l'enseignement de la thérapeutique aussi clinique et fructueux que possible, je suis parti des éléments morbides, auxquels j'ai subordonné la notion de médications.

J'ai considéré, par exemple, l'élément *fièvre* et l'ai analysé au point de vue de la pathologie générale. A cet élément correspond la *médication antipyrétique* dont j'ai étudié les moyens. Des notions acquises par l'étude de l'élément, j'ai tiré les indications de chacun de ces moyens et montré comment on devait mettre en œuvre la médication.

Parmi ces leçons, je citerai celles qui concernent les médications suivantes :

La médication désinfectante; la médication sthénique; la médication antipyrétique; la médication hémostatique; la médication reconstituante; la médication de l'anémie; la médication de la douleur; la médication relevant des troubles fonctionnels du cœur et des vaisseaux; la médication antidyspeptique.

Les idées que j'ai exposées dans ces leçons ont été reproduites dans la plupart des récents traités de thérapeutique.

— A diverses reprises j'ai intercalé dans mon cours didactique des leçons expérimentales qui ont porté notamment sur les *émissions sanguines*, les diverses variétés de *transfusion du sang*, les *injections*

salines intraveineuses, les principales substances produisant la *transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine*.

L'étude expérimentale des *saignées*, faite d'une manière complète, est la première où l'on ait suivi numériquement les modifications produites dans les éléments du sang, y compris celles des hématoblastes. Il en est de même pour l'étude expérimentale des *transfusions*.

Ces études ont remporté un des prix de médecine de l'Académie des sciences en 1882.

— Au moment où éclata l'épidémie de choléra, je venais de faire une série d'expériences sur les *injections salines* et je pris la résolution de combattre la déshydratation du sang par cette méthode.

Diverses expériences faites sur des chiens me montrèrent que ces injections peuvent être supportées, même à très hautes doses, et sont tout à fait inoffensives quand on a soin d'employer une solution n'altérant pas les globules rouges. Celle dont je me suis servi est irréprochable sous ce rapport et a été presque universellement adoptée. On peut l'injecter impunément dans les vaisseaux à la dose de plus de 5 litres par jour.

La méthode de traitement du choléra par les injections salines à haute dose avait été inaugurée, en Écosse, par Thomas Latta pendant l'épidémie de 1831-32. Mais les résultats qu'elle avait donnés dans divers pays et dans le cours des épidémies qui se sont succédé depuis celle de 1831-32 ont été, en général, si peu favorables que la plupart des auteurs classiques, entre autres Griesinger, avaient donné le conseil d'y renoncer.

Mes tentatives ont été plus heureuses, car à la suite des faits que j'ai publiés, les injections salines intraveineuses sont entrées définitivement dans la pratique.

Plusieurs de mes élèves et de mes confrères français et étrangers les ont utilisées et en ont tiré comme moi un excellent parti dans le choléra. Bien plus, je m'en étais servi dans d'autres maladies infectieuses, sans me croire autorisé à les recommander dans ces circonstances, lorsque quelques chirurgiens eurent l'idée de les employer dans

divers cas graves, et aujourd'hui les indications en sont fort étendues.

C'est certainement le moyen le plus énergique de la médication sthénique.

— Mes recherches sur les anémies m'ont entraîné à faire l'étude du traitement de ces états morbides. Après avoir soumis toutes les médications réputées favorables à la reconstitution du sang, au contrôle de faits cliniques soigneusement recueillis, avec examens méthodiques et souvent renouvelés du sang, la conclusion générale d'un travail qui a demandé plusieurs années a été favorable au fer.

Ce médicament m'a paru être le spécifique de l'anémie chronique curable, et en particulier de la chlorose.

Cependant, à l'époque où je faisais ces études (de 1878 à 1884) la chlorose était encore considérée comme difficile à guérir ; du moins, citait-on de nombreux cas de résistance au traitement ferrugineux et avait-on eu recours à d'autres moyens (arsenic, manganèse, oxygène, agents dits fortifiants, etc.).

J'ai fait voir que, dans cette maladie, il y a plusieurs indications à remplir et suis parvenu à formuler un traitement d'une efficacité remarquable. Il comporte trois moyens qui doivent être employés simultanément : le repos au lit, le régime, le fer. Ce traitement est aujourd'hui classique.

— Dans ces dernières années, je me suis occupé particulièrement du traitement des maladies de l'estomac. L'examen clinique du suc stomacal permet non seulement de faire un diagnostic plus précis, mais encore de se rendre un compte plus exact des effets produits par les divers médicaments.

Les études que j'ai faites sur les principaux moyens utilisés dans les gastropathies sont exposées dans mon cours sur les médications. Elles m'ont conduit à mettre en doute l'utilité de la plupart des médicaments et à simplifier considérablement le traitement des affections gastriques.

La seule médication proprement dite de ces maladies consiste dans l'emploi temporaire de solutions salines, appropriées au type révélé

par l'examen chimique. C'est ce que j'ai appelé la *médication dialytique*. Les eaux minérales bien choisies et prises dans certaines conditions, représentent donc les vrais médicaments gastriques, et c'est avec raison qu'elles jouissent depuis longtemps d'une grande réputation. Mais on obtient souvent des résultats tout aussi favorables avec des solutions salines, dites artificielles.

Les effets remarquables produits par la médication dialytique me paraissent devoir s'expliquer par le rôle important que joue la constitution saline des sécrétions du tube digestif dans la marche de la digestion gastro-intestinale.

Cet exposé général resterait incomplet si je ne mentionnais pas, indépendamment de ceux qui ont été déjà cités, quelques autres travaux d'anatomie pathologique et de clinique, ayant introduit dans la science des notions reproduites actuellement dans les traités de pathologie. Je me bornerai en ce qui les concerne à une simple énumération.

Mes premières publications ont presque toutes eu pour objet la pathologie du système nerveux.

Ils remontent maintenant à une époque assez lointaine (1864 à 1872) où, sous l'impulsion de Duchenne, de Charcot et de Vulpian, l'étude des maladies de ce système prit un rapide essor.

Élève de Vulpian, je crois avoir pris une certaine part à ce mouvement scientifique qui fit un si grand honneur à l'École française.

Je citerai ma thèse de doctorat sur l'*encéphalite*, ma thèse d'agrégation sur les *hémorragies intrarachidiennes*, diverses communications sur les *altérations de la moelle consécutives à l'arrachement et aux irritations des nerfs*, un mémoire sur la *mort rapide produite par la thrombose du tronc basilaire*, un travail sur la *myélite aiguë centrale et diffuse*, un mémoire sur l'*atrophie musculaire progressive*, où se trouve publiée la première observation complète avec examen histologique de la moelle et des muscles, une observation de la *forme bulbaire de l'ataxie locomotrice progressive*, où l'on décrit pour la première fois les lésions histologiques du bulbe et la névrite périphérique, un mémoire sur la

méningite produite par l'*érysipèle de la face*, à propos d'un cas où le liquide des méninges renfermait d'innombrables streptocoques, un mémoire fait en commun avec le Dr Parmentier, alors mon interne, sur les *manifestations spinales de la blennorragie.*

La pathologie des muscles a fixé mon attention d'une manière particulière. Mes mémoires sur les *myosites symptomatiques*, qu'on appellerait aujourd'hui infectieuses, constituent mon premier travail d'anatomie pathologique générale. Ils ont été complétés par mes études sur les *myocardites* et sur les *lésions vasculaires du cœur dans la fièvre typhoïde*, dont la partie clinique est exposée dans mes leçons sur les *manifestations cardiaques de la fièvre typhoïde.*

Enfin, je mentionnerai mon mémoire sur les *atrophies musculaires*, qui m'a valu à l'Académie de médecine le prix Portal, en 1875.

Parmi mes travaux sur les affections du cœur, le mémoire publié avec mon interne, M. Gilbert, sur les *insuffisances valvulaires* par *symphyse cardiaque*, et celui que j'ai fait paraître avec mon interne, M. Tissier, sur la *péricardite tuberculeuse*, méritent d'être signalés.

Pour terminer, j'ajouterai à cette liste un mémoire sur l'*hépatite interstitielle*, qui a attiré l'attention sur diverses formes non encore décrites de cirrhose : la sclérose généralisée, diffuse, sans lésion des canalicules biliaires, sans dégénérescence des cellules du parenchyme hépatique, la cirrhose hypertrophique graisseuse ; mes leçons cliniques récentes sur une maladie à laquelle j'ai donné le nom d'*ictère chronique infectieux splénomégalique*, affection qui me paraît parfaitement distincte de la cirrhose hypertrophique biliaire ; mes diverses recherches sur l'*ictère* et sur l'*urobilinurie.*

Cet exposé sommaire montre quels sont les principes qui m'ont guidé :

Travailler à l'accroissement de nos connaissances médicales, d'une part, en perfectionnant la technique clinique, de manière à rendre l'observation des faits plus rigoureuse ; d'autre part, en demandant à l'anatomie et à la physiologie pathologiques, à l'expérimentation, l'explication des phénomènes observés.

RÉSUMÉ ANALYTIQUE

PREMIÈRE PARTIE

Hématologie.

§ 1er. — Technique.

L'examen clinique du sang comprend les opérations suivantes : 1° examen du sang avec la cellule à rigole ; 2° examen du sang desséché ; 3° numération des éléments ; 4° détermination du pouvoir colorant ; 5° examen du caillot et du sérum.

Si l'on ajoute qu'il suffit d'une quantité insignifiante de sang pour faire l'examen spectroscopique de ce liquide et y rechercher la présence des microbes, on comprendra facilement l'importance des services que peut rendre journellement l'emploi des procédés anatomiques et physiques.

1. Cellule à rigole (Nos 156, 161, 214).

Les auteurs qui ont étudié le sang au microscope dans les maladies, à l'aide des procédés ordinaires, ont confondu les altérations artificielles des éléments avec les véritables modifications pathologiques. Il est donc important de prendre, dans l'examen du sang pur, des précautions particulières. La cellule à rigole met à l'abri de ces erreurs. Elle permet, de plus, d'examiner le processus de coagulation dans des conditions toujours à peu près les mêmes, les préparations

bien faites ayant toutes sensiblement la même épaisseur et une épaisseur égale dans tous les points.

La cellule à rigole est une petite chambre humide (fig. 9), faite à l'instar de celle de M. Ranvier, dans laquelle le disque central *a*, très petit, est au même niveau que le reste de la lame *b*. On dépose une mince couche de vaseline sur le bord externe de la rigole et une très petite goutte de sang sur le disque. Cette goutte est recouverte d'une lamelle mince bien planie, qui écrase la goutte de sang et vient fermer la cellule en adhérant à la vaseline. Une pression douce sur les quatre angles de la lamelle complète le procédé opératoire. On doit considérer comme suspects les examens de sang pur exécutés sans le secours de ce petit instrument.

Fig. 9.

2. Dsssiccation rapide du sang (Nos 146, 156, 214, 288).

Ce procédé utilisé par divers anatomistes est le moyen le plus commode d'isoler et de fixer les divers éléments du sang. Employé convenablement, avec les précautions que j'ai indiquées, il rend de grands services dans l'étude des hématoblastes, qui se modifient si rapidement dans le sang pur. Les préparations sèches permettent d'étudier les déformations des éléments et certaines modifications histologiques; elles peuvent servir aux mesures micrométriques des globules rouges et des hématoblastes et à la recherche de certains organismes inférieurs.

Après fixation et coloration, elles mettent en relief diverses particularités relatives surtout aux globules blancs.

3. Numération des éléments du sang (Nos 118, 156, 214, 288).

Les procédés de numération des éléments du sang, imaginés par Vierordt, Welcker, Cramer, étaient délaissés ou même tombés dans

l'oubli lorsque Potain se préoccupa de cette question et inventa, en 1867, le mélangeur qui porte son nom. M. Malassez, poursuivant les essais tentés par son maître, ne tarda pas à nous faire connaître son capillaire artificiel.

Le procédé que nous avons imaginé, M. Nachet et moi, a mis pour la première fois à l'abri des erreurs dues à la capillarité. Il consiste à employer une simple cellule de hauteur calculée à l'aide du sphéromètre et dans laquelle on dépose une goutte du mélange sanguin sans la remplir. On obtient ainsi une lame de liquide de hauteur connue (fig. 10, 11 et 12).

Fig. 10. — A, pipette servant à prendre le liquide de dilution. — B, pipette pour prendre le sang. — C, Éprouvette pour faire le mélange.

L'oculaire quadrillé délimitant, dans cette couche liquide examinée au microscope, un carré dont le côté est égal à la hauteur de la cellule, il est facile de compter les éléments compris dans un cube parfaitement déterminé (fig. 13).

Ce procédé extrêmement simple et très correct a rendu facile, expéditive et par conséquent pratique, la numération des éléments du sang.

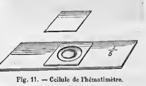


Fig. 11. — Cellule de l'hématimètre.

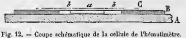


Fig. 12. — Coupe schématique de la cellule de l'hématimètre.
A, Lame plane; B, lame perforée à surface dépolie; C, lamelle plane; *a*, couche du sang dilué, *b*, anneau d'air régnant autour du mélange sanguin.

Depuis que nous l'avons fait connaître (1875), il a été adopté ou

imité par la plupart des observateurs. J'ajouterai, pour compléter ces détails de technique, que mes recherches sur l'anémie ont été faites avec un liquide dont la formule est la suivante :

Eau distillée	200
Chlorure de sodium	1
Sulfate de sodium	5
Bichlorure de mercure	0,50

Ce liquide fixe parfaitement les globules du sang en en conservant la forme et la coloration, et jamais il n'en dissout un seul, même dans les cas où ils sont très altérés. Aussi a-t-il été généralement adopté. Comme il ne convient pas pour faire la numération des hématoblastes des vivipares, j'ai employé pendant longtemps, à cet effet, le sérum iodé de Max Schultze. Ce dernier liquide ne donnant pas toujours les mêmes résultats, j'ai proposé récemment un nouveau liquide qu'on obtient en remplaçant, dans le précédent, le bichlorure de mercure par $3^{cc},50$ de la solution iodo-iodurée des laboratoires.

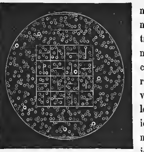


Fig. 13. — Carré divisé dans lequel on compte les éléments du sang.

4. Détermination du pouvoir colorant (Nos 128, 140, 156, 214, 288).

En faisant l'étude des altérations du sang dans l'anémie, j'ai vu que les renseignements fournis par la numération des globules sont insuffisants, et qu'il faut tenir compte des altérations extrêmement fréquentes et souvent très profondes des globules rouges. J'ai été

conduit ainsi à rechercher un moyen simple et clinique de doser l'hémoglobine. C'est alors que, reprenant des études inaugurées autrefois par Welcker, j'ai proposé un nouveau procédé chromométrique qui peut s'effectuer à l'aide de quelques millimètres cubes de sang.

On prend comme étalon le sang normal ; mais, comme il serait impossible ou peu pratique de se servir de mélanges faits avec du sang pour fabriquer un étalon fixe ou une série d'étalons, on remplace les mélanges sanguins par des rondelles coloriées qu'on examine à travers une couche d'eau pure. Une double cellule (fig. 14) et une série de rondelles constituent tout l'appareil.

Fig. 14. — Double cellule servant au dosage de l'hémoglobine.

Chaque teinte de l'échelle correspondant très exactement à un mélange qui serait exécuté avec un nombre déterminé de globules normaux, ce dosage chromométrique exprime le pouvoir colorant d'un sang quelconque en nombre de globules sains (richesse globulaire).

Ce procédé, dans lequel la couche de sang est vue à l'aide de la lumière réfléchie, est beaucoup plus sensible que les procédés chromométriques dans lesquels le sang est examiné par transparence.

A l'époque où je l'ai fait connaître, les travaux récents publiés sur l'état du sang dans les maladies ne tenaient compte que du nombre des éléments.

Aujourd'hui les données relatives aux modifications du pouvoir colorant du sang sont devenues classiques.

Récemment, nous avons imaginé, M. Nachet et moi, un nouveau chromomètre construit d'après le principe du *comparateur* de M. Michel Lévy.

5. **Examen du caillot et du sérum** (Nos 194, 288).

On peut, en piquant le bout du doigt, obtenir une quantité suffisante de sang pour permettre l'examen du caillot et du sérum. Ce sang est recueilli dans une petite éprouvette bien sèche, maintenue à une température déterminée.

Au point de vue clinique, on doit s'occuper du mode d'écoulement du sang, des caractères du sang, de la coagulabilité du sang, des caractères du caillot et enfin de ceux du sérum. Lorsqu'il s'est produit du sérum, celui-ci est décanté au bout de vingt-quatre heures avec une pipette et soumis à un examen chimique et spectroscopique.

J'ai découvert, en pratiquant ce genre d'examen, un certain nombre de particularités intéressantes au point de vue du diagnostic de diverses maladies qui seront citées à propos d'autres travaux.

6. **Méthode à suivre pour déterminer les dimensions des globules rouges** (No 160).

Dans un travail visant surtout l'examen du sang au point de vue anthropologique, j'ai décrit le procédé qui permet d'arriver exactement et rapidement à la connaissance du diamètre moyen des globules rouges dans le sang normal. Il consiste simplement à calculer, à l'aide d'un oculaire micrométrique convenable, et en prenant certaines précautions, le diamètre moyen des éléments de moyenne dimension, à l'exclusion des autres.

7. **Dimensions et valeur globulaire des hématies**
(Nos 129, 133, 135, 140, 146, 156, 160, 214).

Le sang normal contient toujours des hématies de tailles très diverses. D'où la nécessité de distinguer trois variétés de globules rouges : les grands, les moyens, les petits. Chez l'homme les grands ont un diamètre de 8 μ, 5, les plus grands atteignent 8 μ, 8 (en chiffres ronds 9 μ). Les moyens ont 7 μ, 5 de diamètre et les plus petits 6 μ.

On compte, en général, sur 100 globules, 75 moyens, 12,5 grands et 12,5 petits, ce qui donne pour le diamètre moyen du sang normal 7 μ, 5, c'est-à-dire précisément la moyenne des globules de taille intermédiaire.

Dans l'estimation du pouvoir colorant du sang par le procédé chromométrique précédemment indiqué, j'exprime le pouvoir colorant de chaque échantillon de sang en globules sains et j'obtiens ainsi une valeur que j'appelle *richesse globulaire* (richesse en hémoglobine vaudrait mieux, mais j'ai voulu indiquer par là que la proportion d'hémoglobine était exprimée en globules sains). En divisant cette richesse globulaire par le nombre réel d'hématies, on a la valeur en hémoglobine d'un globule. Je désigne cette donnée sous le nom de *valeur globulaire*.

Welcker, qui a le mérite d'avoir le premier cherché à mesurer le pouvoir colorant du sang, croyait que le contenu de ce liquide en hémoglobine était proportionnel au nombre des éléments. Cette proposition tout à fait erronée lorsqu'il s'agit du sang pathologique, n'est même pas tout à fait correcte au point de vue physiologique.

Il résulte, en effet, de nombreuses observations, rassemblées par mes élèves et par moi, que la valeur globulaire subit chez l'homme sain des variations pouvant s'élever de 15 à 20 p. 100. Non seulement elle n'est pas exactement la même d'un individu à l'autre, mais chez le même individu, elle peut éprouver des oscillations sensibles.

Cette dernière particularité est un des résultats de l'évolution continue du sang.

8. Procédé de détermination de la masse totale du sang (N°s 156, 214).

Ce procédé indirect permet la survie des animaux et, par suite, peut servir à l'étude des variations de la masse sanguine chez le même animal dans diverses conditions, par exemple à la suite de saignées ou de transfusions.

On retire à un animal une certaine quantité de sang qu'on défibrine

en vase clos et qu'on remplace immédiatement par un égal volume de sérum. Au bout de deux ou trois minutes, on fait écouler une petite quantité de sang, qu'on défibrine également. En admettant que la masse du sang est restée sensiblement invariable, la proportion des globules rouges dans les deux échantillons de sang défibriné fournit les valeurs nécessaires au calcul de la masse sanguine.

M. Malassez avait déjà indiqué un procédé analogue, dans lequel il estimait la proportion des hématies à l'aide de la numération. Pour éviter les erreurs auxquelles on est ainsi exposé, je dose les globules par précipitation dans un vase gradué spécial, après avoir dilué le sang avec un liquide convenable.

§ 2. — Anatomie et physiologie.

1. Altérations artificielles des globules rouges (Nos 156, 214).

Sans être aussi vulnérables que les hématoblastes, les globules rouges s'altèrent facilement sous l'influence de l'humidité, de l'état de malpropreté des lames de verre, des chocs et des diverses secousses imprimées aux préparations. Ces faits sont bien connus et, cependant, beaucoup d'observateurs ont confondu les altérations artificielles des hématies, soit avec des formes anatomiques normales, soit avec des altérations pathologiques. Nous avons dit tout à l'heure que ces erreurs d'observation devaient être rapportées à la manière défectueuse d'examiner le sang et qu'on les évitait par l'emploi de la cellule à rigole. Afin de rendre plus rigoureuse l'interprétation des faits d'ordre pathologique, j'ai donné une description détaillée des altérations artificielles.

Les principales modifications qu'on observe dans le sang pur, sous l'influence des causes précédemment énumérées, sont les corpuscules d'exsudation, les transformations vésiculeuses et épineuses, les décolorations plus ou moins complètes (production de *chlorocytes* et d'*achromacytes*), les fragmentations.

Actuellement, on se préoccupe surtout de définir la structure intime des hématies en faisant subir à ces éléments toutes sortes de manipulations avec des réactifs colorants ou non. On détermine ainsi un autre genre de modifications, également artificielles, et entre autres, dans les hématies des vivipares, divers états qui simulent l'existence d'un noyau. Quel que puisse être l'intérêt qui s'attache à ces apparences, je crois, avec la grande majorité des auteurs, que les globules rouges de l'homme et des vivipares sont dépourvus de noyau démontrable ; qu'ils n'ont, en tout cas, aucun corps nucléaire, ressemblant de près ou de loin au noyau des hématies des ovipares.

2. Globules blancs et granulations du sang (Nos 146, 214, 284, 285, 288).

Dans le mémoire que j'ai publié en 1878-79, sur l'évolution des éléments du sang (146) j'ai distingué deux variétés de *petits mononucléaires*, les éléments à protoplasma clair, sans granulations, et les éléments à protoplasma opaque, légèrement coloré.

Depuis, Erhlich a proposé une classification qui a été généralement adoptée. Elle comprend sous le nom de *lymphocytes* tous les petits mononucléaires, de sorte que les éléments à protoplasma opaque et coloré n'y sont pas distingués des petits mononucléaires à protoplasma clair.

Il m'a paru nécessaire d'insister, dans mes travaux récents, sur cette distinction que je crois importante au point de vue physiologique et pathologique, ces deux variétés d'éléments ne paraissant pas avoir la même origine.

Les petits mononucléaires à protoplasma opaque sont les vrais lymphocytes, car ils sont semblables aux éléments de la lymphe (285).

Dans le même travail que je viens de citer (146) j'attire l'attention sur la forme particulière des granulations contenues dans les globules blancs à grosses granulations des oiseaux, éléments qui ont reçu depuis le nom d'éosinophiles. Ces granulations ont la forme de bâtonnets

d'apparence cristalline, particularité bien connue maintenant, mais qui n'avait pas, je le crois, encore été signalée.

Il existe dans les organes hématopoiétiques (ganglions, rate, moelle des os), un grand nombre de petits corpuscules réfringents, parfaitement arrondis, ne dépassant pas 2 à 2 μ, 5 et dont la nature reste indéterminée, car ils résistent à l'osmium et aux réactifs colorants.

J'ai signalé la présence de corpuscules semblables dans le sang normal. Ils y sont très clairsemés, mais offrent, cependant, un certain intérêt car ils deviennent assez abondants dans la leucémie.

3. Description des hématoblastes dans la série des vertébrés

(N°s 136, 137, 139, 143, 144, 146, 148, 156, 159, 214, 288).

Il existe un troisième élément du sang que je désigne sous le nom d'*hématoblaste*.

Je crois en avoir donné une description suffisante dans l'introduction et ne rappellerai ici que le fait capital de la similitude de cet élément dans toute la série des vertébrés.

Que l'hématoblaste soit petit et corpusculaire, comme chez l'homme et les autres vivipares, ou volumineux et nucléé, comme chez la grenouille et les autres ovipares, il possède les mêmes propriétés et joue le même rôle dans la rénovation du sang.

Chez tous les vertébrés, il est indispensable, pour le voir sous sa véritable forme et avec ses caractères particuliers, de le fixer immédiatement à sa sortie des vaisseaux. Il diffère donc essentiellement sous ce rapport des deux autres éléments du sang, qui sont relativement fixes.

Pratiquement, il suffit, pour en obtenir de bonnes préparations, d'étaler et de dessécher le sang sur une lame de verre, en opérant aussi rapidement que possible. On peut aussi examiner le sang en couche mince à la température de zéro. Pour démontrer qu'il ne s'agit pas d'une production artificielle, même dans les cas où l'on n'a pas laissé

aux éléments du sang, avant la fixation, le temps de s'altérer, j'ai fait l'étude des hématoblastes sur le vivant dans le sang en circulation. Je me suis servi à cet effet du mésentère et de la membrane interdigitale de la grenouille.

Bizzozero a fait sur le mésentère de jeunes mammifères les mêmes observations et Laker les a vérifiées sur l'aile de la chauve-souris, dans des conditions encore plus normales.

Quand on examine le sang hors des vaisseaux, sans en fixer immédiatement les éléments, les hématoblastes, qu'ils soient nucléés ou non, se mettent en amas et subissent exactement les mêmes altérations, qu'ils soient nucléés ou non.

4. Dénombrement des éléments du sang (N°s 118, 156, 214, 288).

Il résulte des données recueillies, tant par mes élèves que par moi, sur un nombre considérable d'individus, que le sang de l'homme adulte renferme en moyenne :

Hématies ou globules rouges.............	5 000 000
Hématoblastes...........................	255 000
Leucocytes ou globules blancs..........	6 000

— Dans ces dernières années on s'est beaucoup préoccupé des modifications que peut subir la proportion respective des différentes variétés de globules blancs dans les maladies. On en a tiré des caractères hématologiques offrant un certain intérêt. Il importe donc de connaître la proportion de ces variétés dans le sang normal.

Pour distinguer sûrement ces variétés les unes des autres, il faut faire des préparations du sang en couche mince et les soumettre à des colorants spéciaux. On se trouve ainsi dans la nécessité de compter les éléments à l'état sec. Après avoir fait la numération générale des éléments du sang, on estime d'après la préparation sèche et colorée, quel est le pourcentage de chacune des variétés de leucocytes. Ce procédé expose à des erreurs, mais jusqu'à présent on n'en connaît pas de meilleur.

Ces réserves faites, voici les résultats que j'ai obtenus sur le sang de personnes bien portantes :

		Totalité des leucocytes.
Variété	I. Mononucléaires clairs (incolores)..........	26 p. 100
—	II. Mononucléaires opaques (colorés).........	10 —
—	III. Polynucléaires...........................	62,5 —
	IV. Éléments à grosses granulations..........	1,5 —

J'ai étudié en détail les modifications que certaines conditions physiologiques impriment à la constitution anatomique du sang, et j'ai fait le dénombrement des divers éléments du sang chez une cinquantaine d'animaux d'espèces différentes.

Parmi ces recherches, je citerai particulièrement celles qui concernent les caractères spéciaux que présente le sang du nouveau-né humain pendant les premiers jours de la vie; les effets, sur la constitution du sang, de la digestion, du régime, de l'abstinence, de l'inanition; ceux que produisent la menstruation, la grossesse, la lactation, les suites de couches.

5. Rapports des éléments du sang, et en particulier des hématoblastes, avec le processus de coagulation

(Nos 142, 143, 146, 154, 156, 161, 165, 167, 169, 173, 174, 176, 177, 214).

Les hématoblastes paraissent être constitués, comme les globules rouges, par un stroma retenant une ou plusieurs matières.

L'une d'elles s'extravase dès que le sang n'est plus dans des conditions tout à fait normales. Cette substance est hyaline et extrêmement visqueuse, et c'est pour cette raison que les hématoblastes qui se rencontrent s'agglutinent, en même temps qu'ils adhèrent à tous les corps étrangers. Quand les amas sont volumineux, ils sont composés de deux parties distinctes, une centrale, comprenant les corps des hématoblastes déformés, pressés les uns contre les autres, et une périphérique, translucide, d'autant plus abondante que l'amas est plus volumineux.

Dans le sang issu du corps, les altérations des hématoblastes vont en s'accentuant : une partie de la matière translucide semble se dissoudre dans le plasma, tandis que la partie centrale corpusculaire continue à se modifier et peut-être aussi à abandonner une portion des substances primitivement retenues dans les stromas. Bientôt le sang se coagule et des amas modifiés partent des filaments de fibrine.

On peut ensuite laver le caillot et le colorer par un procédé que j'ai indiqué et voir que les débris d'hématoblastes, résistants au lavage, font définitivement corps avec le réticulum fibrineux (fig. 4).

J'ai suivi pas à pas ces faits, au microscope, dans le sang de divers animaux vivipares et ovipares.

Il est donc certain que les hématoblastes se détruisent en partie pendant la coagulation, en livrant au plasma des matières qui semblent intervenir dans l'acte de la coagulation.

Les autres éléments du sang ne restent pas étrangers à cet acte ; mais les hématoblastes sont les seuls qui se modifient aussi profondément et fassent corps avec le réticulum fibrineux.

La lymphe pure, dépourvue de globules rouges et d'hématoblastes, se coagule. Par conséquent les globules blancs de la lymphe suffisent pour rendre un plasma coagulable.

On admet, depuis les recherches d'A. Schmidt, qu'ils fournissent le ferment de la fibrine. Mais il n'est pas nécessaire pour cela qu'ils se détruisent, au moins en partie, ainsi que l'a avancé cet observateur.

Il est certain que, dans ses études sur le sang, A. Schmidt a dû prendre pour des débris de globules blancs les amas d'hématoblastes.

Les globules rouges paraissent subir également des modifications pendant le processus de la coagulation. J'ai cité plusieurs faits qui semblent le démontrer. L'un d'eux est intéressant à rappeler, parce qu'il tend à établir un rapprochement entre les propriétés des globules rouges et des hématoblastes.

On sait que les globules rouges, tout en étant beaucoup moins visqueux que les hématoblastes, adhèrent facilement entre eux et aux corps qu'ils rencontrent. Leur viscosité est telle que, lorsqu'ils nagent

librement dans le plasma, ils se mettent à plat l'un contre l'autre de manière à constituer de petites colonnes plus ou moins régulières qui ont été comparées avec raison à des piles de monnaie. Lorsqu'on cherche à séparer les hématies ainsi juxtaposées, on voit les éléments s'étirer et retenus entre eux par de petits fils avant de se dessouder. Or, dès que le sang est coagulé, la viscosité dont il est question disparaît presque entièrement et les globules empilés se dessoudent et s'éparpillent avec une grande facilité, sous l'influence d'une légère secousse imprimée à la lamelle.

Il résulte de ces diverses particularités que la fibrine du sang complet est une fibrine douée de propriétés particulières. Normalement, elle est spontanément rétractile et c'est pour cette raison que le sang coagulé abandonné à lui-même fournit une certaine proportion de sérum. J'ai démontré que le plasma sanguin débarrassé par filtration à 0° aussi complètement que possible des hématoblastes, fournit un caillot non rétractile et que les portions les plus rétractiles du plasma non filtrées sont celles qui sont les plus riches en hématoblastes.

Ces faits, tout en complétant nos connaissances sur la fibrine du sang, m'ont servi à interpréter certains faits pathologiques que j'aurai à signaler.

D'autres observations m'ont permis de préciser encore le rôle des hématoblastes dans la coagulation du sang. Elles seront mieux à leur place dans le chapitre consacré à la formation des concrétions sanguines intravasculaires.

6. De la rénovation du sang par les hématoblastes

(Nos 134, 135, 136, 137, 139, 143, 145, 146, 151, 155, 156, 166, 172, 214, 288).

Cette question a déjà été traitée dans l'introduction.

Je crois utile d'y revenir en groupant méthodiquement, en trois ordres, les preuves sur lesquelles je m'appuie.

a. Une première catégorie de preuves est fournie par ce fait qu'on

peut observer dans le sang des formes intermédiaires entre les hématoblastes et les globules rouges complètement développés.

Ces formes sont rares et peu frappantes dans le sang normal. Elles deviennent très nettes dans deux circonstances inverses : dans les réparations sanguines ; dans les arrêts de formation des globules rouges.

Dans tous les cas, sans exception, où le sang est en voie de réparation active, on y aperçoit des hématoblastes de grande taille, de très petits globules rouges, auxquels j'ai donné le nom de globules nains et des éléments qui possèdent des caractères intermédiaires entre les hématoblastes et les globules rouges. Ces éléments participent encore à la formation des amas, mais ils sont plus fixes, s'altèrent peu pendant le processus de coagulation et renferment déjà une quantité appréciable d'hémoglobine.

Ces faits sont d'observation plus facile chez la grenouille et chez les autres ovipares.

Il suffit pour les produire de faire subir aux animaux de petites pertes de sang. Celles-ci donnent des résultats d'autant plus démonstratifs qu'elles sont incapables de susciter une excitation, même légère, des organes dits hématopoiétiques.

On voit aussi dans le sang des formes intermédiaires lorsque la réparation sanguine est entravée dans son évolution.



Fig. 15. — Globules rouges et hématoblastes du sang humain desséché dans un cas de chlorose.

a, hématie adulte de taille moyenne; *a'*, de grande taille; *b*, globules nains non déformés ; *c*, *d*, globules nains déformés ; *e*, hématoblastes de diverses tailles ; *e*, éléments intermédiaires.

Ainsi, par exemple, dans certaines anémies, les altérations du sang paraissent dues à une usure ou à une destruction plus rapide des globules rouges. Les hématoblastes sont abondants et tendent à se transformer en hématies ; mais comme celles-ci sont détruites avant d'être arrivées à l'état parfait ou peu de temps après l'avoir atteint, le sang renferme un

grand nombre d'éléments en voie de transformation. C'est ce qu'on observe notamment dans l'anémie chlorotique (fig. 15).

J'ai pu reproduire expérimentalement les altérations du sang chlorotique en pratiquant aux chiens des saignées abondantes, assez rapprochées pour empêcher les hématies de se reformer complètement entre chaque opération. On voit alors apparaître dans le sang un nombre considérable de petits globules et d'éléments intermédiaires (fig. 6, p. 18).

b. Un second ordre de preuves est fourni par les résultats de la numération des éléments du sang et l'étude des modifications qualitatives de ces éléments dans les réparations sanguines.

Mes recherches ont porté sur les réparations du sang qui suivent les hémorragies, les transfusions, les maladies aiguës.

J'ai étudié les faits concernant les hémorragies chez l'homme, chez le chien, chez la grenouille et chez les oiseaux.

Les cas cliniques observés chez l'homme sont assez divers.

Quand il s'agit d'une hémorragie unique, la perte de sang est suivie d'une période de dilution sanguine d'une durée variable, d'autant plus longue que la perte est plus abondante. Pendant cette première phase, le nombre des globules rouges et celui des hématoblastes diminue, puis il se fait une poussée d'hématoblastes et bientôt le nombre des globules rouges commence à augmenter.

Il en est de même quand la perte sanguine est prolongée et en quelque sorte chronique. Lorsqu'elle a duré plusieurs jours sans interruption, le nombre des hématoblastes diminue et reste dans le voisinage d'un certain minimum, puis immédiatement après l'arrêt définitif de l'hémorragie, il augmente, mais d'une manière moins rapide que lors de perte unique (fig. 5).

Lorsqu'il s'agit de pertes multiples, mais séparées les unes des autres par des intervalles de quelques jours, il se produit après chaque perte une poussée d'hématoblastes et de petits globules rouges, mais cet effort de réparation est interrompu par chaque nouvelle perte.

Les expériences que j'ai instituées sur des chiens m'ont donné des résultats semblables (fig. 16).

Il est plus difficile sur les grenouilles et sur les oiseaux de faire une étude détaillée des petites et des grandes pertes de sang, plus ou moins multipliées.

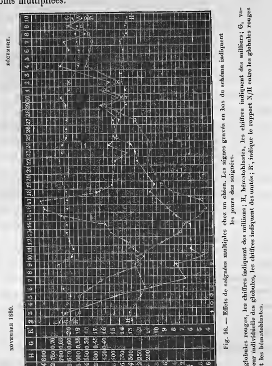


Fig. 16. — Effets de saignées multiples chez un chien. Les signes gravés en bas du schéma indiquent les jours des saignées.

N, globules rouges, les chiffres indiquent des millions ; H, hématoblastes, les chiffres indiquent des milliers ; G, valeur individuelle des globules, les chiffres indiquent des unités ; R', indique le rapport N/H entre les globules rouges et les hématoblastes.

On n'en observe pas moins chez les ovipares, après les hémorragies, une poussée d'hématoblastes, précédant et annonçant la rénovation sanguine.

Dans toute la série des vertébrés, la marche de cette rénovation est toujours la même.

Elle commence par une accumulation souvent considérable d'hématoblastes qui est suivie bientôt d'une augmentation dans le nombre des globules rouges.

Les nouveaux globules formés sont d'abord petits, peu riches en hémoglobine, d'où résulte une diminution dans la richesse globulaire. C'est là encore un fait constant et important.

— Mes expériences sur les transfusions ont montré que ces opérations sont loin de ressembler, comme on l'a cru, à une greffe sanguine.

Les éléments du sang transfusé sont détruits dans l'organisme, assez rapidement quand l'opération est faite avec du sang défibriné, plus lentement lorsqu'on emploie du sang complet. Mais, en même temps, le processus de régénération du sang est excité.

Or, de même qu'après les saignées, l'apparition des nouvelles hématies est précédée et préparée par une forte poussée d'hématoblastes.

— On observe des faits analogues à la fin des maladies aiguës dont l'évolution s'accompagne, ainsi que je l'ai montré, d'une destruction plus ou moins active d'hématies.

Dans ce cas encore la réparation du sang s'annonce par une production considérable d'hématoblastes.

J'ai donné à ce phénomène remarquable le nom de *crise hématique* parce qu'il apparaît d'une manière régulière au moment de la défervescence thermique dans les maladies aiguës se terminant par la guérison (fig. 7, p. 15).

Il existe deux formes principales de crise hématique, correspondant aux deux formes principales de la crise thermique : une crise à évolution rapide, lorsque la défervescence est brusque (*crisis*); une crise traînante et à poussées successives, dans les maladies dont la défervescence se fait par *lysis*.

La crise hématique ayant une marche très régulière lorsqu'elle appartient à la première de ces formes, j'ai pu indiquer d'une manière

très précise les principaux caractères qu'elle offre à considérer dans les maladies à défervescence brusque.

Elle débute, dans ces cas, vers la fin de la maladie, au moment où la température fléchit et atteint presque toujours très exactement son *fastigium* le jour où la température redevient physiologique, c'est-à-dire dès que la défervescence est complète.

Toutes les réparations sanguines obéissent donc aux mêmes lois générales et ne sont que l'exagération ou mieux la suractivité d'un processus normal.

Les hématoblastes produits en trop grande quantité à la fois pour pouvoir se transformer au fur et à mesure en hématies s'accumulent passagèrement dans le sang. On voit alors un grand nombre d'hématoblastes de grande taille, plus résistants que les hématoblastes ordinaires et en quelque sorte intermédiaires; puis le nombre des globules rouges nains augmente et, pendant un temps assez long, les nouveaux éléments formés, n'étant pas tous complètement développés, la moyenne des dimensions globulaires est diminuée, ce qui rend le pouvoir colorant du sang inférieur à ce qu'il devrait être proportionnellement au nombre des globules rouges.

La rénovation du sang par les hématoblastes s'effectue donc chez les animaux supérieurs de la même manière que chez ceux dont les globules rouges sont nucléés.

C'est là un fait de physiologie générale se retrouvant dans toute la classe des vertébrés.

c. Une troisième catégorie de preuves est tirée des faits pathologiques concernant les anémies chroniques.

Dans l'anémie curable par excellence, la chlorose, les hématoblastes ne paraissent pas altérés; ils sont abondants et de grande taille, plus nombreux que dans le sang normal, comme s'ils éprouvaient une certaine difficulté à se transformer en globules rouges.

Au contraire, dans l'anémie grave entre toutes, désignée sous le nom de pernicieuse progressive, le nombre des hématoblastes est très abaissé et la maladie est d'autant mieux caractérisée qu'il est plus faible.

7. Origine des éléments colorés du sang. Rôle de la moelle des os et de la rate dans la rénovation du sang chez l'adulte
(Nos 153, 156, 171, 214).

Après avoir reconnu l'origine hématoblastique des globules rouges, il restait à examiner s'il n'y a pas d'autres processus d'hématopoïèse et à rechercher l'origine des hématoblastes.

Pour résoudre ces diverses questions, j'ai tout d'abord repris l'étude du sang de l'*embryon*. Ce sang est plus complexe que celui de l'adulte. Chez les mammaliens il renferme des globules rouges nucléés de taille variable, quelques-uns géants, des globules rouges ordinaires, des hématoblastes dont le nombre est proportionnel à ces derniers et quelques globules blancs.

Au fur et à mesure que l'embryon se développe, la proportion des globules rouges, excavés, sans noyau, augmente, celle des globules à noyau diminue; les globules géants deviennent de plus en plus rares et on n'en trouve presque plus lorsqu'on approche du terme de la gestation.

Au début, chez les très jeunes embryons, beaucoup de globules rouges nucléés sont en voie de scission ; plus tard ces dernières formes tendent à disparaître.

Dès que la formation des organes dits hématopoiétiques (foie, rate, moelle des os, ganglions) se dessine, on constate que ces organes produisent des cellules rouges nucléées par un mécanisme qui a été bien décrit par Foa et Salvioli, puis par un de mes élèves, le Dr Luzet, dans sa thèse. On sait que cette fonction hématopoiétique va en diminuant pendant la dernière phase du développement fœtal et cesse à peu près complètement au moment de la naissance. D'ailleurs le foie, la rate et les ganglions subissent à cette époque des modifications structurales qui expliquent pourquoi leur participation à la formation du sang est temporaire. La moelle des os conserve, au contraire, des caractères fœtaux qui persistent dans certaines parties jusque dans l'âge adulte.

E. Neumann, puis Bizzozero y ont décrit des éléments nucléés, colorés plus ou moins fortement par de l'hémoglobine. Ces éléments perdraient leur noyau avant de pénétrer dans le sang général et deviendraient des globules rouges légitimes. A l'état normal la moelle des os serait donc chargée de la reconstitution du sang. Lorsqu'à la suite de pertes de sang la rénovation sanguine devient plus active, d'autres organes hématopoiétiques, et en particulier la rate, prendraient part, d'après Bizzozero, à la formation des globules rouges.

Cette théorie, acceptée par presque tous les auteurs, s'appuie, d'une part, sur les modifications qui surviendraient dans la moelle des os et dans la rate chez les animaux saignés et, d'autre part, sur l'apparition de globules rouges nucléés dans le sang de certains malades, ainsi que dans le sang des animaux fortement saignés. Il était important de la vérifier. Les recherches que j'ai entreprises sur les mammifères peuvent se résumer dans les propositions suivantes :

Il existe dans la moelle rouge des os et parfois aussi dans la rate, des éléments colorés, tout à fait semblables aux globules rouges nucléés du sang de l'embryon et, dans quelques cas pathologiques, on peut voir un certain nombre de ces éléments dans le sang général.

L'influence des saignées sur le nombre et la multiplication de ces éléments dans la moelle des os est difficile à déterminer, l'état du tissu médullaire étant très variable chez les animaux suivant des circonstances multiples.

Cependant, à la suite de saignées abondantes, particulièrement chez le cobaye, on voit apparaître des éléments en scission dans la moelle osseuse.

Dans ces conditions, on rencontre assez souvent chez cet animal et chez le jeune chien quelques globules rouges à noyau dans le sang des veines sortant des os et particulièrement dans celui des veines rachidiennes.

Ces pertes de sang paraissent aussi pouvoir augmenter la proportion des cellules nucléées et colorées de la pulpe splénique.

L'examen de la moelle des os et de la rate chez certains animaux

préalablement saignés, tout en ne fournissant pas de résultats d'une netteté frappante, paraît donc plutôt favorable que contraire à la théorie de la rénovation du sang par l'intermédiaire de ces organes.

Mais il n'en est pas de même de l'étude du sang. Dans la théorie en discussion, les globules rouges perdraient leur noyau avant de pénétrer dans le sang général. Pourquoi n'en est-il pas de même pendant la vie extra-utérine? D'ailleurs on voit quelques-uns de ces éléments dans certains cas pathologiques circuler, sans avoir perdu leur noyau, dans le sang général.

Si ces éléments étaient des facteurs actifs de la réparation sanguine, leur apparition dans le sang devrait être de bon augure. On observe précisément le contraire.

Chez les animaux saignés et particulièrement chez le chien adulte, on ne parvient à faire apparaître quelques rares globules rouges à noyau dans le sang général qu'à la condition de pratiquer plusieurs saignées espacées, très abondantes, faisant tomber le chien dans une anémie intense.

A l'état pathologique chez l'homme, on ne rencontre des globules rouges à noyau que dans des cas d'anémie grave, au moment où le sang, loin de se réparer, s'appauvrit de jour en jour.

Au contraire, dès que l'état morbide s'améliore, les globules rouges à noyau disparaissent et le nombre des globules rouges ordinaires augmente grâce à une active formation d'hématoblastes.

J'ajoute à ces considérations que dans les réparations sanguines étudiées avec soin chez l'homme dans les circonstances les plus diverses et chez le chien après les pertes de sang, on ne voit jamais apparaître, même au moment où le nombre des globules rouges s'accroît le plus rapidement, de globules rouges à noyau.

La moelle des os n'est donc pas chez les mammifères le siège de la véritable rénovation sanguine.

— Dans le cours de ces recherches, il m'a été impossible de trouver dans les organes hématopoiétiques, soit de l'embryon et du fœtus, soit de l'adulte, des éléments concourant à la formation des héma-

toblastes ou des globules rouges non nucléés. Le seul fait d'évolution concernant ces derniers éléments est celui qui a été signalé par M. Ranvier dans l'épiploon des mammifères nouveau-nés (lapin, chat). On sait qu'il a reconnu, dans les éléments qu'il désigne sous le nom de *cellules vaso-formatives*, des globules rouges non nucléés, dans la partie protoplasmique qui doit devenir plus tard le canal vasculaire. J'ai pu constater, particulièrement chez le chat nouveau-né, qu'à côté des globules rouges nettement développés, existent un certain nombre de corpuscules présentant les mêmes caractères que les hématoblastes du sang général (fig. 17).

— Ces faits relatifs à la formation des hématies sont-ils les mêmes chez les ovipares qui conservent pendant toute leur existence des globules rouges nucléés ?

Les partisans de l'origine médullaire n'ont pas eu besoin de faire intervenir, chez ces animaux, la disparition du noyau. Il leur a suffi d'admettre un simple changement dans la forme extérieure de l'élément issu de la moelle.

Ainsi, J. Denys, en 1887, croit avoir établi que la division cinétique des érythroblastes de la moelle des os, chez le pigeon saigné, donne naissance immédiatement à des globules rouges passant dans la circulation.

Fig. 17. — Cellules vaso-formatives de l'épiploon du chat nouveau-né. Préparation colorée par l'hématoxyline et l'éosine.

Plus récemment, E. Neumann a soutenu que les globules rouges prennent naissance chez la grenouille dans la moelle des os. Mais en même temps, il a reconnu l'exactitude de ma description des hémato-

blastes de la grenouille et vu tous les intermédiaires entre ces éléments et les hématies adultes, complètement développées.

D'après cette théorie, la moelle des os formerait donc chez la grenouille des hématoblastes. Il y aurait discordance entre l'hématopoièse chez les ovipares et chez les vivipares.

Nous allons voir qu'il n'en est rien.

Les éléments hémoglobinifères de la moelle des os sont tout aussi distincts chez les ovipares que chez les vivipares des hématoblastes et des hématies du sang. Chez les uns, comme chez les autres, ils ne passent dans le sang qu'à la suite de saignées abondantes.

M. le Dr Luzet, dans un travail expérimental, exécuté dans mon laboratoire, a constaté chez le pigeon saigné l'apparition de quelques érythrocytes, provenant de la moelle des os et il a parfaitement indiqué les caractères qui permettent de les distinguer des hématoblastes et des hématies.

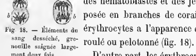
J'ai observé les mêmes faits sur des grenouilles auxquelles j'ai fait subir, à quinze jours d'intervalle entre chaque, deux fortes hémorragies par section successive de la jambe et de la cuisse.

Les rares érythrocytes qui pénètrent dans le sang, dans ces conditions, se distinguent parfaitement des éléments ordinaires du sang, notamment par les caractères du noyau. Tandis que la chromatine du noyau des hématoblastes et des jeunes hématies est disposée en branches de corail, celle du noyau des érythrocytes a l'apparence d'un gros filament enroulé ou pelotonné (fig. 18).





Fig. 18. — Éléments du sang desséché, grenouille saignée largement deux fois.
a, globule rouge jeune de provenence hématoblastique ; b, b, b, divers érythrocytes (de la moelle des os), dont deux en scission.



D'autre part, les érythrocytes sont assez souvent en voie de division par mitose, aussi bien dans le sang que dans la moelle osseuse, tandis qu'on ne voit pas de processus semblable dans les éléments proprement dits du sang.

J'ajoute que les éléments provenant de la moelle des os chez la grenouille ressemblent plus aux globules rouges à noyau des mammi-

fères qu'aux hématies de la grenouille. On peut en conclure que les éléments d'origine médullaire présentent une identité remarquable dans toute la série des vertébrés.

La rénovation sanguine est donc soumise aux mêmes lois générales chez tous ces animaux. On voit qu'elle a lieu par deux processus distincts : l'un *hémoblastique*, remarquable par son activité et représentant le mode normal; l'autre *médullaire*, d'une importance restreinte et ne pouvant être suscité qu'à l'aide de saignées abondantes et multiples.

Enfin, pour bien montrer le rôle effacé de la moelle des os, je rappellerai que certains vertébrés en sont dépourvus, bien que la constitution générale du sang soit la même chez tous ces animaux.

— Les organes hématopoiétiques ne donnant pas naissance aux hématoblastes, quelques histologistes ont admis que ceux-ci se multiplient dans le sang lui-même. Cette opinion a été soutenue surtout par Mondino. Comme il m'a été impossible, même chez les ovipares où ces observations sont plus faciles que chez les mammifères, de voir des hématoblastes ou des hématies en voie de scission pendant le cours des régénérations du sang, cette question ne me paraît pas encore tranchée.

8. Recherches physiologiques sur la coagulation du sang (Nos 165, 176, 177, 214).

J'ai institué un grand nombre d'expériences sur la coagulation du sang. Presque toutes ont été exécutées dans le service et avec l'obligeant concours de M. le professeur Barrier, à Alfort.

Les principaux résultats que j'ai obtenus dans l'étude de cette question très complexe concernent les faits relatifs à la participation des éléments du sang dans l'acte de la coagulation et les effets du chauffage sur les liquides coagulables. Les premiers ont été déjà mentionnés (p. 46). Je formulerai donc simplement ici les conclusions relatives aux effets du chauffage, question intéressante que j'ai étudiée avec mon préparateur, M. Winter.

a. Le fibrinogène est une matière fibrillaire, très voisine de la fibrine. Elle paraît être en partie fournie par les hématoblastes.

En effet, la température de + 56° qui précipite immédiatement le fibrinogène du plasma sanguin dans un segment veineux (L. Fredericq), altère immédiatement les hématoblastes qui font corps avec la matière précipitée. De plus, quand on fait l'analyse du fibrinogène et de la fibrine dans le plasma obtenu par décantation du sang de cheval à 0°, en choisissant la portion riche en hématoblastes et pauvre en globules blancs, on trouve beaucoup plus de fibrinogène et de fibrine dans le plasma impur non filtré, que dans le plasma filtré avec soin à basse température et, par suite, débarrassé en grande partie des hématoblastes.

b. La quantité de fibrine, fournie par un liquide ayant la propriété de se coaguler en présence du sérum, tel que celui de certains hydrocèles ou la sérosité abdominale, est indépendante de la proportion de sérum qu'on y ajoute.

Nous avons reconnu, en outre, que la température de + 56°, qui précipite le fibrinogène du plasma, détruit le pouvoir coagulateur du sérum du sang sans y produire aucune trace de précipitation. Cependant la poudre de sérum du sang parfaitement desséché dans le vide peut supporter une température supérieure à 100° sans perdre la propriété, après redissolution, de faire coaguler les liquides contenant du fibrinogène.

c. Les liquides capables de fournir de la fibrine ne paraissent pas contenir tous la même variété de fibrinogène.

On peut mettre dans une première catégorie les liquides spontanément coagulables, comme le plasma sanguin et la lymphe.

Ces liquides, chauffés à + 56°, abandonnent une quantité de fibrinogène supérieure à celle de la fibrine, et deviennent en même temps incoagulables.

Dans une seconde catégorie, on peut placer les sérosités hydro-phlegmasiques, également spontanément coagulables, mais se coagulant plus lentement ; par exemple le liquide de la pleurésie aiguë.

Chauffé à + 56°, ce liquide fournit une quantité de fibrinogène presque indosable et très inférieure à la quantité de fibrine qu'on en peut retirer. Cependant, après la précipitation de ces traces de fibrinogène, il perd la propriété de donner de la fibrine, soit spontanément, soit par addition de sérum du sang.

Enfin, dans un dernier groupe, on peut placer les liquides non spontanément coagulables, tels que le liquide de certains hydrocèles, celui de la cavité abdominale, dans lesquels l'addition de sérum du sang provoque un coagulum.

Chauffés à + 56°, ces liquides ne subissent aucune modification apparente; ils ne laissent déposer aucune trace de fibrinogène. Cependant ils ont perdu la propriété de se prendre en gelée fibrineuse quand on y ajoute du sérum du sang.

La température de + 56° possède donc la propriété remarquable de modifier tous les liquides albuminoïdes concourant à la coagulation fibrineuse; elle altère toutes les matières fibrinogènes, même celles dont elle ne provoque pas la précipitation, et, sans amener de trouble apparent dans le sérum, elle en annihile le principe coagulateur.

§ III. — Anatomie et physiologie pathologiques.

1. Injections intravasculaires. Propriétés spécifiques du sang et du sérum

(Nos 156, 173, 174, 213, 214, 242, 243, 288).

En poursuivant mes recherches sur la coagulation du sang, j'ai vu que les diverses espèces d'injections intravasculaires modifient plus ou moins profondément le sang et constituent un procédé d'étude précieux, propre à mettre en lumière des faits importants.

Mes investigations ont porté sur des liquides très divers : eau distillée, solutions salines, sérosités de provenance variable, sang et sérum de la même espèce, sang et sérum étranger.

J'aurai l'occasion de revenir ailleurs sur les effets des injections

d'eau, des solutions salines, ainsi que sur les transfusions sanguines. Je m'occuperai ici particulièrement des phénomènes déterminés par les injections de sérum et de sang étrangers, question complexe, mais digne de la plus sérieuse attention.

Le cas le plus simple est réalisé par l'injection de sérum. Je ne mentionnerai, toutefois, que les faits concernant les propriétés coagulatrices du sérum ; ce sont d'ailleurs les plus intéressants.

Lorsqu'on fait pénétrer dans le sang d'un animal, d'ailleurs sain, une certaine proportion de sérum, on peut, suivant les conditions dans lesquelles on se place, provoquer trois sortes de coagulation intra-vasculaire.

Dans un premier cas, l'opération aboutit seulement à la production de *caillots par stase*. C'est ce qui a lieu quand le sérum est emprunté à l'animal lui-même ou à un animal de la même espèce.

La coagulation par stase est la coagulation massive du sang arrêté dans un segment vasculaire, alors que le sang circulant conserve sa parfaite fluidité.

Dans une seconde catégorie de faits, l'injection de sérum détermine un autre genre de coagulation que j'ai désigné sous le nom de précipitation.

La coagulation *par précipitation* présente deux variétés : la *grumeleuse* et la *massive*.

Pour obtenir la première, il est nécessaire d'employer un sérum étranger, par exemple, le sérum de bœuf ou le sérum de cheval quand on opère sur le chien.

La coagulation massive qui consiste dans la coagulation complète et en masse, non plus du sang stagnant, mais bien du sang circulant, s'observe dans les transfusions de sérum de chien au lapin.

Les lapins, ainsi transfusés, meurent rapidement par une sorte d'asphyxie résultant de la coagulation en masse du sang au niveau des cavités droites du cœur et des vaisseaux attenants.

Ces faits curieux établis, on devait rechercher la cause de l'action coagulatrice du sérum.

Le sérum du sang n'est pas simplement du plasma débarrassé de la fibrine.

Nous avons vu que, pendant l'acte de la coagulation, les éléments figurés du sang s'altèrent et livrent au plasma des substances probablement diverses.

Le sérum acquiert ainsi des propriétés particulières et il est facile de s'assurer qu'il devient nocif pour les éléments du sang. Lorsqu'on se sert de sérum de la même espèce, les éléments du sang sont peu modifiés. Ils le sont cependant, et c'est à cette altération qu'on doit rapporter la coagulation du sang stagnant, déterminée par ce genre de transfusion.

Mais le sérum étranger est bien autrement actif. On peut voir *in vitro*, comme l'ont fait Creite et Landois, qu'il détruit plus ou moins activement les hématies. Les faits que j'ai observés montrent que le sérum étranger injecté dans les vaisseaux altère plus ou moins rapidement et profondément, non seulement les hématies, mais les autres éléments et particulièrement les hématoblastes. L'action coagulatrice des transfusions de sérum est d'autant plus intense que cette action destructive des éléments figurés est elle-même plus prononcée.

Ainsi, dans les expériences précédemment citées, la coagulation massive du sang circulant ne se produit que chez le lapin transfusé avec du sang ou du sérum de chien. Or, précisément le sérum de chien exerce une action destructive puissante sur les éléments du sang du lapin, action qui dépasse en intensité et en rapidité celle que provoquent les sérums de bœuf et de cheval sur les éléments du sang du chien.

Quelles sont les substances du sérum auxquelles peuvent être attribuées ces effets remarquables ?

Il s'agit ici d'une question de chimie biologique complexe qui n'est pas de ma compétence.

J'ai cru pouvoir, cependant, émettre à cet égard quelques considérations tirées des effets du chauffage.

Nous avons vu dans le paragraphe précédent que le chauffage du sérum à 56-59° (il faut aller jusqu'à 59° pour le sérum de chien) laisse, en apparence, le sérum intact, tout en lui faisant perdre les propriétés coagulatrices qu'il exerce sur les sérosités renfermant du fibrinogène.

En s'inspirant de ces recherches, Daremberg a constaté que ce même chauffage fait perdre au sérum ses propriétés globulicides. Or, précisément, le sérum, ainsi chauffé, perd également, d'après mes expériences, les propriétés qu'il manifeste lorsqu'on l'introduit dans le sang d'un animal vivant.

Ces faits circonscrivent la question. Il ne reste plus qu'à déterminer quelles sont les matières dont les propriétés sont modifiées par le chauffage à 56-59°. J'emploie le pluriel, car les expériences précédemment rapportées établissent que le chauffage à 56-59° peut agir sur plusieurs matières différentes.

On peut éliminer de ce groupe le principe coagulateur auquel on a donné le nom de ferment de la fibrine, bien qu'il soit détruit par le chauffage à 56-59°.

On ne s'expliquerait pas pourquoi, pour un même animal, les effets des injections de sérum varient suivant la provenance de ce sérum, si ces effets dépendaient du ferment de la fibrine. On ne comprendrait pas, par exemple, pourquoi on peut injecter impunément, chez le lapin, une forte proportion de sérum de lapin, qui contient du ferment de la fibrine, tandis qu'une faible quantité de sérum de chien entraîne la mort.

Il faut de toute nécessité que le sérum renferme, à côté du ferment de la fibrine, une ou plusieurs autres substances très actives, *variables d'une espèce à une autre*, et en quelque sorte *spécifiques*, et que cette matière ou ces matières soient susceptibles de se modifier par le chauffage à 56-59°.

Le sang et le sérum possèdent donc des propriétés spécifiques, c'est-à-dire dépendant de l'espèce.

Dans l'étude de cette question, la notion d'espèce est capitale, et il

serait fâcheux de lui voir substituer, comme on le fait dans tous les écrits sur la matière, celle de toxicité.

Les effets produits par les sérums me semblent avoir acquis un intérêt considérable grâce aux remarquables découvertes récemment faites touchant les actions thérapeutiques de ces liquides, ces actions paraissant découler des propriétés spécifiques que le sang acquiert dans certaines conditions déterminées.

— Nous pouvons aborder maintenant l'examen rapide des effets plus complexes encore que suscitent les *transfusions de sang étranger*.

Quand on fait pénétrer dans l'organisme d'un animal du sang emprunté à une espèce étrangère, on provoque des troubles multiples, mais d'une grande variabilité suivant les espèces animales sur lesquelles porte l'opération.

Cette variabilité d'effets dépend de facteurs que je me suis efforcé de dégager.

Le plus important réside dans les modifications anatomiques subies par les éléments des deux sangs mis en présence, et la complexité des phénomènes tient à ce que l'action est réciproque.

Les éléments du sang de l'animal transfusé sont attaqués par le sang de l'animal transfuseur, tandis que les éléments du sang étranger sont eux-mêmes plus ou moins profondément altérés par le sang de l'animal transfusé. On comprend qu'à cet égard les combinaisons les plus diverses soient possibles.

Mais pour faire l'analyse des phénomènes, on peut choisir les espèces animales de telle sorte que l'expérience soit simplifiée en raison de la prédominance marquée d'une de ces actions. Il suffit parfois de faire une expérience double, en renversant les rôles des deux animaux choisis.

Si l'on se sert, par exemple, du chien et du chevreau, on voit, *in vitro*, et dans l'organisme, que le sang du chien détruit avec une grande rapidité les hématies du chevreau, tandis que le sang de chevreau ne détruit que lentement les globules rouges du chien. En faisant, par conséquent, une injection de sang de chevreau au chien, puis une

injection de sang de chien au chevreau, on aura dans le premier cas les effets produits par la destruction du sang transfusé, dans le second, ceux que déterminent l'altération des éléments du sang de l'animal ayant reçu le sang étranger.

Dans le premier cas, surtout lorsqu'on emploie du *sang défibriné*, l'hémoglobinhémie par destruction globulaire est le phénomène prédominant. Dans le second, on obtient principalement des concrétions sanguines par précipitation, soit grumeleuse, soit massive.

Le tableau suivant résume les faits les plus importants.

Transfusions dans lesquelles le sang du transfuseur est plus altéré que le sang du transfusé. — Injections de sang défibriné de chevreau au chien ; injections de sang défibriné de lapin au chien.	Transfusions dans lesquelles le sang du transfusé est plus altéré que le sang du transfuseur. — Injections de sang de chien au chevreau ; injections de sang de chien au lapin (sang complet ou défibriné).
Phénomènes produits :	*Phénomènes produits :*
Avec petites doses : Hémoglobinurie passagère. *Avec doses plus fortes :* Hémoglobinurie, anurie, diminution de la température, de la coagulabilité du sang, mort fréquente. *Avec doses fortes :* Mort rapide par anurie ; parfois quelques petits infarctus, mais surtout congestion viscérale et oblitération des tubes rénaux par des masses hémoglobiques ; dans quelques cas, ictère par épaississement de la bile.	*Avec des doses faibles :* Dyspnée passagère sans hémoglobinurie ; parfois hémoglobinurie passagère ; parfois encore, augmentation des pigments biliaires dans l'urine ou urobilinurie. *Avec des doses plus fortes :* Formation de concrétions intravasculaires et mort rapide : Chez le chevreau : concrétions par précipitation, embolies pulmonaires et mort par asphyxie ; Chez le lapin : concrétions sanguines massives dans les cavités droites du cœur, comme à la suite des injections de sérum.

Ces expériences donnent l'explication des dangers déjà anciennement reconnus des transfusions de sang étranger et contribuent, avec les précédentes sur le sérum, à étendre nos connaissances sur le mode de production de certains phénomènes pathologiques : l'hémoglobinurie, les concrétions sanguines intravasculaires.

2. Des concrétions sanguines intravasculaires

(Nos 167, 169, 173, 174, 196, 214, 288).

Les faits nouveaux précédemment exposés se rapportant, d'une part,

à l'intervention des hématoblastes dans la coagulation du sang, de l'autre à la production de caillots par injections intraveineuses, m'ont engagé à reprendre l'étude complète des concrétions sanguines, dont les divers modes de production étaient restés jusqu'alors très imparfaitement déterminés.

J'en ai reconnu quatre variétés bien distinctes :

1° Les caillots par battage ou hématoblastiques; 2° les caillots par stase ou par stagnation, résultant de la prise du sang en masse comme dans un vase; 3° et 4° les concrétions par précipitation, se divisant en deux variétés : les grumeleuses (ou par agglutination) et les massives.

Les *caillots par battage* ayant pour point de départ un dépôt d'hématoblastes en un point altéré des parois vasculaires, je les nomme aussi *hématoblastiques*. Les particularités qui les concernent offrent un grand intérêt en pathologie.

J'en ai mis en évidence le mode de production à l'aide d'expériences très simples.

On sait depuis longtemps qu'en altérant un point de la paroi des vaisseaux, on obtient à ce niveau une concrétion sanguine.

Les propriétés des hématoblastes expliquent comment cette lésion se produit.

En effet, pour que les hématoblastes s'altèrent et tendent à provoquer autour d'eux une précipitation fibrineuse, il n'est pas nécessaire que le sang sorte de l'organisme. Les expériences rapportées dans le travail inscrit sous le n° 167 prouvent que ces éléments adhèrent aux corps étrangers introduits à l'intérieur des vaisseaux et forment autour d'eux une enveloppe, à laquelle se surajoutent, au bout d'un certain temps, des filaments de fibrine ainsi que des globules blancs et rouges.

Le sang, en passant au niveau de ces corps étrangers, se dépouille de ses hématoblastes, il vient en circulant se soumettre à une sorte de battage, d'où l'expression de caillot par battage dont je me suis servi.

D'autres expériences établissent que les bords d'une plaie faite à

un vaisseau agissent à la façon d'un corps étranger et retiennent au passage, pendant l'écoulement du sang, des hématoblastes qui, en se réunissant et en se tassant, forment une sorte de bouchon et deviennent ainsi les principaux instruments de l'arrêt spontané de l'hémorragie. J'ai pu suivre au microscope ce processus intéressant sur les vaisseaux lésés du mésentère de la grenouille.

Toute lésion mécanique des vaisseaux donne également naissance à un dépôt de concrétions hématoblastiques pariétales, au niveau du point contus. Il suffit, pour qu'il se produise un tel dépôt, de la plus légère altération de la membrane interne (fig. 19).

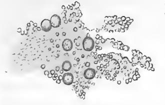


Fig. 19. — Concrétion hématoblastique formee au niveau d'une lésion artérielle chez le chien.

Pour établir ces faits avec plus de netteté, j'ai pratiqué sur le cheval une expérience consistant à léser superficiellement la couche interne d'un gros tronc artériel. Au niveau du point altéré, il se forme des concrétions sanguines, constituées par d'innombrables hématoblastes auxquels viennent s'adjoindre des mèches de fibrine, mélangées avec des globules blancs et quelques hématies.

— Les *caillots par stase* ont déjà été signalés à propos des injections intravasculaires.

Tout liquide introduit dans le sang circulant altère plus ou moins les éléments du sang. Lorsque le liquide est choisi de telle sorte que cette altération n'est pas considérable, il se produit un phénomène intéressant.

Le sang altéré continue à circuler, mais si l'on vient à interrompre la circulation dans un segment vasculaire, le sang stagnant se prend en masse aussi rapidement que s'il se trouvait en dehors de l'organisme.

L'expérience fondamentale mérite d'être rapportée. On met à nu les

deux jugulaires. On isole sur l'une d'elles par des ligatures un segment veineux gonflé de sang ; puis on injecte par la saphène une petite quantité d'un liquide peu nocif, un peu d'eau distillée, du sérum, etc., et, immédiatement après, on fait la même opération sur la seconde jugulaire préparée à l'avance. Au bout de quelques minutes (15 à 20 minutes suffisent), on sectionne les deux jugulaires. De la première s'écoule un sang liquide, normal, se coagulant ultérieurement; de la seconde sort un caillot massif : le sang s'y est coagulé comme dans un vase et, cependant, l'animal ne manifeste aucun trouble morbide, le sang circulant paraît intact.

On sait depuis longtemps que l'intégrité de la paroi vasculaire intervient dans le maintien de la fluidité du sang. On voit qu'elle n'est pas la seule condition. Le mouvement du sang paraît, dans certains cas, jouer un rôle important dans cet acte de défense, puisqu'un sang capable de se coaguler, lorsqu'il est stagnant, reste cependant fluide dans tous les points où il circule.

— Les *caillots par précipitation* nous sont également connus. Ils se sont produits dans le cours de nos recherches sur les injections de sérum et de sang étrangers, c'est-à-dire à l'occasion de l'introduction daus la circulation de liquides qui altèrent immédiatement et gravement les éléments du sang.

L'injection de sérum de bœuf au chien, de sérum ou de sang de chien au chevreau, etc., produisent la variété dite *grumeleuse*.

Les grumeaux sont constitués par d'énormes amas d'hématoblastes, transformés en masses visqueuses, hyalines, auxquelles viennent adhérer d'autres éléments altérés et particulièrement des globules rouges.

Ainsi se forment immédiatement une quantité innombrable de petits caillots qui, en allant se bloquer dans les capillaires et dans les artérioles, déterminent des infarctus hémorragiques multiples.

La variété *massive* avait été obtenue par Naunyn et par d'autres expérimentateurs, à l'aide de l'injection intraveineuse de sang dissous par divers procédés.

On se souvient que je l'ai déterminée plus simplement en injectant au lapin du sérum de chien.

J'ai réalisé ainsi une sorte d'échelle progressive des effets coagulateurs des injections intravasculaires.

Il est intéressant de rappeler que ces divers effets peuvent être tous obtenus avec des sérums (voir l'analyse précédente).

— Ces faits expérimentaux comportent en pathologie humaine des conséquences que j'ai fait ressortir dans diverses publications. Les concrétions par battage jouent un rôle capital dans le processus de l'hémostase, c'est-à-dire dans la production du bouchon obturateur ou *clou hémostatique*, prenant naissance au niveau des plaies vasculaires. Ce sont eux qui se forment dans les points altérés de l'endocarde et de l'endartère dans les endocardites infectieuses et végétantes, à la surface des lésions athéromateuses et, d'une manière générale, au niveau de toutes les lésions vasculaires circonscrites. Dans quelques circonstances, ils sont le point de départ d'oblitérations complètes. Et, en effet, lorsque, dans les vaisseaux, petits et moyens, ils ont acquis un volume suffisant pour ralentir et arrêter le cours du sang, ils provoquent la formation de thromboses secondaires.

Les faits relatifs aux caillots par stase expliquent pourquoi ceux-ci ont pour siège de prédilection les parties dans lesquelles la circulation est ralentie par la pesanteur, et mettent en lumière le rôle important que jouent les lésions du sang dans la production des thromboses. Enfin, les caillots par précipitation jettent un jour tout nouveau sur le mode de production des hémorragies par toxémie. Nous y reviendrons plus tard.

3. Des altérations anatomiques du sang dans l'anémie

(Nos 129, 133, 138, 151, 152, 153, 155, 156, 170, 171, 214, 288).

1. *Altérations des globules rouges.* — L'aglobulie ou anémie globulaire, lésion anatomique commune à un grand nombre de maladies, est caractérisée par une altération à la fois *quantitative* et *qualitative* des hématies.

Les modifications dans le *volume* sont de toutes les plus faciles à remarquer, et, en conséquence, elles ont, plus souvent que les autres, attiré l'attention des observateurs. Mais on s'était tellement habitué à considérer le globule rouge comme un élément fixe et inaltérable, qu'on a cru devoir faire de ces altérations de diamètre des lésions spéciales à telle ou telle forme morbide.

Ainsi, on a désigné sous le nom de *microcythémie* un état dans lequel le sang renferme un nombre variable de petits globules qu'on a cru être doués de propriétés particulières; d'autre part, et par opposition, on a signalé la *macrocythémie* comme une altération spéciale des globules rouges, altération dont M. Malassez a voulu faire un caractère propre à l'anémie saturnine.

J'ai fait voir que ni la microcythémie ni la macrocythémie ne peuvent être considérées comme pathognomoniques : dans toute anémie, quelle qu'en soit l'origine, le trouble apporté à la formation et au développement des globules fait apparaître des formes anormales.

Tandis qu'à l'état sain, et chez l'adulte, les différentes variétés de globules quant à la taille (grands, moyens, petits) sont mélangées en proportions toujours fort analogues, chez les anémiques les éléments, devenus très inégaux, sont mélangés en proportions très variables.

La plus fréquente des modifications du sang est évidemment celle qui résulte de l'accumulation d'éléments petits et parfois même si exigus que j'ai cru devoir les désigner sous le nom de *globules nains*.

Ces globules, petits et nains, loin d'être, comme on l'a cru, des éléments en voie de régression, de disparition, sont des globules jeunes, incomplètement développés.

On peut les trouver en nombre variable dans toutes les anémies sans exception aucune. Ils ne caractérisent en aucune façon, ainsi que l'a prétendu Eichhorst, l'anémie grave, dite pernicieuse. Au contraire, c'est dans les anémies de moyenne intensité, alors que le nombre des globules est relativement élevé, que les petits globules sont particulièrement abondants.

A côté du globule trop petit vient se placer tout naturellement le globule monstrueux en sens opposé, le globule volumineux ou *géant*. Sa signification est moins claire.

Pas plus que les globules nains, les grands et les géants ne peuvent caractériser une espèce ou une variété particulière d'anémie. Contrairement à l'assertion d'Eichhorst, c'est dans les anémies graves ou intenses que les globules géants sont relativement le plus nombreux, et l'on peut dire que le volume des globules est, en général, en raison inverse de leur nombre.

Immédiatement après les variations dans la taille, on doit citer la *décoloration*.

Il est bien rare qu'un échantillon de sang anémique ne contienne pas toujours un bon nombre de globules tout à fait corrects sous le rapport de la forme et du diamètre; au contraire, il est extrêmement fréquent d'observer une diminution plus ou moins marquée dans la coloration de tous les éléments sans exception. Mais souvent aussi cette décoloration n'en atteint qu'un certain nombre, d'ailleurs fort variable.

La dernière des altérations anatomiques à mentionner consiste en *déformations* diverses des hématies. Malgré ces déformations, la forme typique de l'élément est conservée; devenu plus mou, plus visqueux, le globule se laisse allonger et étirer, particulièrement sur son bord, sans reprendre aussi aisément qu'un globule sain son apparence primitive; mais sa forme biconcave, typique, est respectée et, lorsque le sang est dilué avec un liquide laissant intacte la forme des globules, on voit que toutes les hématies, même les plus déformées, conservent leur biconcavité. Cependant, dans un certain nombre de cas d'anémie intense, les hématies sont altérées de telle sorte qu'à l'état sec elles paraissent plates ou même légèrement gonflées.

La conséquence immédiate de ces modifications, conséquence d'une grande importance au point de vue physiologique, se traduit par une diminution de la quantité d'hémoglobine contenue dans le globule considéré individuellement.

Tant qu'on a cru à l'inaltérabilité des globules rouges, on a supposé que la pauvreté du sang en hémoglobine était proportionnelle à la diminution du nombre de ces éléments. En faisant le dosage de l'hémoglobine en même temps que la numération des globules rouges, je suis arrivé à une formule tout opposée : un des caractères fondamentaux de l'aglobulie persistante (la seule vraie, l'aglobulie aiguë, temporaire par perte de sang étant de l'hydrémie), consiste en un manque de proportionnalité entre l'hémoglobine et le nombre des globules rouges.

— J'ai admis, pour la commodité des descriptions cliniques, quatre *degrés* d'anémie chronique et indiqué les caractères particuliers à chacun d'eux, en me fondant à la fois sur les fluctuations dans le nombre des éléments, sur les modifications de diamètre et de forme, sur les variations dans le contenu hémoglobinique.

— Je signalerai encore quelques-uns des faits mis en évidence par mes recherches sur ce sujet.

L'étude des anémies montre d'une manière irréfutable qu'il existe une indépendance absolue entre les globules blancs et les hématies. Beaucoup d'observateurs, même parmi les contemporains, semblent attacher une certaine importance au rapport des globules blancs aux globules rouges. Ce rapport n'a aucune signification.

Les altérations de diamètre et de coloration des globules rouges dans les anémies sont tellement considérables, que la valeur globulaire peut varier dans des proportions véritablement colossales et dont on n'avait aucune idée avant mes publications sur ce sujet.

Ainsi, dans l'anémie de moyenne intensité, avec un nombre assez élevé d'éléments, la valeur globulaire peut tomber (dans la chlorose, par exemple) jusqu'à un minimum de 0,25. Au contraire, dans les anémies extrêmes du quatrième degré, la proportion des globules grands et géants peut être assez considérable pour faire monter cette valeur globulaire à 1,50 et même au-dessus. On peut alors trouver des globules rouges dont le diamètre dépasse 15 μ.

La détermination du pouvoir colorant du sang donne, par suite, une mesure plus exacte du degré d'anémie que le dénombrement des

hématies. Mais les deux opérations ont chacune leur importance particulière au point de vue du diagnostic et du pronostic et doivent être faites simultanément.

Ainsi, supposons deux cas d'anémie dans lesquels la richesse globulaire soit la même et égale à 1 million. Si, dans l'un d'eux, le nombre des globules rouges est également d'un million, la valeur globulaire étant 1, et dans l'autre le nombre des hématies de 2 millions, la valeur globulaire n'étant que de 0,50; le premier cas sera beaucoup plus grave que le second et comportera par suite un tout autre pronostic.

C'est là un fait qui montre bien l'importance de la rénovation du sang par production d'hématoblastes et de globules nains.

L'abondance des hématoblastes dans les anémies chroniques et la transformation facile de ces éléments en globules nains est, en effet, une preuve de la tendance du sang à se réparer, et, dans tous les cas graves, l'apparition de nombreux hématoblastes pourra être considérée comme le prélude d'une amélioration sérieuse.

Aussi, au lieu de me préoccuper du rapport des globules blancs aux globules rouges, ai-je l'habitude de relever avec soin le rapport des hématoblastes aux globules rouges, ces deux formes anatomiques ne représentant que les phases évolutives d'un seul et même élément.

2. *Formation de masses cristallines.* — Une des conséquences de l'élaboration imparfaite du sang dans l'anémie consiste en une modification de l'hémoglobine qui se traduit par la facilité avec laquelle cette substance donne naissance à certaines productions cristallines dans les préparations de sang faites par dessiccation. Ces formations cristallines se rencontrent uniquement dans l'anémie chronique, alors que le pouvoir colorant des éléments est amoindri ; mais il n'est pas nécessaire que l'anémie soit très profonde ; on les observe souvent dans des cas de moyenne intensité.

3. *Contractilité des globules rouges et pseudo-parasites* (N[os] 214, 223, 288). — Dans les anémies intenses du troisième degré, et plus

souvent encore du quatrième, certaines hématies altérées sont douées de contractilité.

Les unes se déforment sur place à la façon de globules blancs faiblement contractiles, mais ne sont pas rampantes.

Elles sont analogues sous ce rapport aux globules rouges nucléés de l'embryon et aux érythrocytes de la moelle des os où j'ai observé également des phénomènes de contractilité.

Un deuxième type de globules rouges contractiles est représenté par des éléments de taille variable, de la surface desquels se détachent un ou deux prolongements mobiles. D'autres éléments mobiles sont constitués simplement par des globules nains très légers, qui restent en suspension dans le plasma et oscillent sur place, animés d'un mouvement brownien.

Enfin, on rencontre assez fréquemment de petits éléments qui se déplacent dans la préparation, parfois trés rapidement. Je leur ai donné le nom de *pseudo-parasites*. Ce sont des globules nains ou des fragments tentaculaires du deuxième type, ayant pris l'aspect de bâtonnets noueux (fig. 20).

Fig. 20. — Anémie cancéreuse. Préparation faite par dessiccation. Déformations globulaires : les prolongements tentaculaires sont souvent mobiles dans le sang humide ; les petits éléments allongés correspondent à ceux qui sont animés de mouvements de reptation dans une préparation ordinaire.

Ils sont animés à la fois d'un mouvement d'oscillation autour de leur grand axe et d'un mouvement d'inflexion latérale. La combinaison de ces deux mouvements leur permet de se déplacer : ils traversent les mers plasmatiques, se faufilent entre les piles de globules rouges et parviennent parfois à les contourner pour reparaître plus loin. Au bout de quelques heures, ils deviennent fixes et rigides.

4. *Altérations des globules blancs* (N°s 214, 281, 286, 288). — Dans les anémies légères et moyennes, les globules blancs ne présentent

pas d'altérations notables. Il n'en est pas de même dans les anémies intenses et extrêmes.

Les modifications les plus habituelles consistent dans une augmentation relative des mononucléaires, dans l'hypertrophie de quelques-unes de ces formes, dans diverses dégénérescences des polynucléaires, avec altérations plus ou moins sensibles des noyaux de ces éléments.

La plus fréquente de ces modifications est constituée par une *surcharge* plus ou moins accentuée de *granulations dites neutrophyles*. Elle correspond à l'altération que j'avais désignée autrefois dans une première publication, sous le nom de surcharge hémoglobique.

En employant le réactif dénommé par Ehrlich « triacide », j'ai vu que l'aspect hémoglobinique était la conséquence d'une augmentation dans le nombre et parfois aussi dans le volume des granulations protoplasmiques mises en évidence par l'emploi de ce colorant.

5. *Altérations des hématoblastes* (Nos 214, 288). — Ces altérations sont numériques ou qualitatives; elles ont déjà été signalées à propos de la régénération du sang.

6. *Pénétration dans le sang de globules rouges nucléés* (Nos 156, 171, 214, 281, 288). — Dans les anémies intenses et extrêmes, quelle qu'en soit l'origine, il n'est pas rare de rencontrer dans le sang quelques rares globules rouges à noyau, ayant les caractères des érythrocytes de la moelle des os.

Ces éléments sont généralement d'un diamètre égal ou peu supérieur à celui des hématies, mais, parfois, ils sont énormes et véritablement *géants*.

J'ai déjà eu l'occasion de me prononcer sur leur signification.

4. Des leucocytoses (Nos 154, 203, 208, 214, 288).

La possibilité de faire la numération des éléments du sang m'a permis de reprendre l'étude des variations numériques des globules blancs dans un grand nombre de maladies. La diminution dans le nombre de ces éléments s'observe dans un nombre limité de circons-

tances. Je l'ai notée dans les pyrexies de longue durée, non compliquées de lésions inflammatoires, notamment dans la *fièvre typhoïde* où le nombre de ces éléments peut tomber à 2 000. Le même fait peut se rencontrer dans les anémies extrêmes.

L'augmentation dans le nombre des globules blancs ou *leucocytose* est une lésion extrêmement commune. Elle est la conséquence de processus très divers, les uns aigus, passagers, les autres durables, permanents.

L'état inflammatoire tient le premier rang parmi les aigus; parmi les chroniques, il faut citer surtout la leucémie.

On peut trouver exceptionnellement à l'état normal 10 000 globules blancs; mais on ne relève un pareil chiffre chez des individus sains que d'une manière passagère. La constatation plusieurs fois renouvelée du nombre de 10 000 peut donc être considérée comme un fait anormal.

Dans la leucocytose aiguë inflammatoire, le nombre des leucocytes peut s'élever jusqu'à 36 000 environ; il est, le plus souvent, de 15 000 à 20 000.

Dans les phlegmasies chroniques, il peut atteindre des chiffres analogues et cela dans des formes viscérales, non suppuratives, par exemple dans les cirrhoses et dans les néphrites.

— Le fait le plus nouveau parmi ceux que m'a révélé cette étude a trait à la *leucocytose cancéreuse*.

Dans la plupart des cas, les néoplasies dites malignes (cancers, sarcomes, lympho-sarcomes) s'accompagnent d'une leucocytose qui, par la précocité de son apparition, constitue un signe pouvant faciliter le diagnostic.

Cette leucocytose est d'une intensité variable. Généralement elle n'atteint pas un grand développement. Dans certains cas, cependant, elle prend des proportions considérables. C'est ainsi que dans un cas de cancer du corps thyroïde, le nombre des globules blancs s'est élevé à 70 000, chiffre qui jusqu'alors n'avait été rencontré que dans la leucocythémie.

Mes observations paraissent établir que la leucocytose est sur-

tout prononcée dans les cas où l'évolution du néoplasme est rapide. C'est donc un signe d'un mauvais pronostic.

5. Modifications du processus de coagulation dans les maladies
(Nos 154, 156, 161, 187, 194, 207, 214, 264, 288, 292.)

A l'époque où l'on pratiquait fréquemment des saignées, les médecins avaient l'occasion d'examiner le caillot et le sérum. Ils avaient ainsi reconnu certaines modifications intéressantes; ils avaient signalé, entre autres, la *couenne inflammatoire*.

A l'aide de procédés très simples, ne nécessitant qu'une perte insignifiante de sang, j'ai pu reprendre complètement l'étude des modifications importantes que présente le processus de coagulation dans les maladies, ainsi que la description des altérations du sérum.

Le but est atteint à l'aide de l'examen du sang pur dans la cellule à rigole et de la manière dont le sang se comporte lorsqu'on en recueille une petite quantité dans une éprouvette où on le laisse se coaguler.

L'étude d'une préparation convenablement faite de sang pur permet de reconnaître les plus légères modifications du processus de coagulation, surtout lorsqu'il existe une augmentation plus ou moins notable de la fibrine.

Elle m'a permis de faire connaître les diverses variétés du *processus phlegmasique*.

— L'examen du caillot et du sérum m'a révélé toute une série de faits nouveaux qui constituent des signes importants de maladies, surtout lorsqu'on les rapproche des autres caractères hématologiques, reconnus à l'aide des autres méthodes d'examen clinique.

Parmi les modifications ainsi mises en évidence, je signalerai le *retard considérable de la coagulation* du sang dans l'hémophilie vraie, indépendant de toute modification appréciable dans la constitution anatomique du sang; l'*absence de rétraction* du caillot et, par suite, de formation de sérum dans divers états pathologiques et la coïncidence de ce fait avec une grande diminution des hématoblastes dans le purpura hémorragique et dans l'anémie pernicieuse progressive; la *redissolution*

du caillot sanguin, notamment dans l'hémoglobinurie paroxystique, etc.

Ces études sont complétées par celle du sérum qui peut être soumis à l'examen spectroscopique et à divers réactifs. A cette occasion, j'ai introduit, en clinique, l'usage d'un petit spectroscope à main, dont l'emploi est des plus commodes pour l'examen rapide des urines et du sérum.

Ce procédé m'a rendu de grands services dans mes recherches sur les ictères et sur l'urobilinurie.

6. Application de l'examen du sang au diagnostic et au pronostic des maladies (Nos 154, 161, 162, 187, 189, 197, 214).

Je crois pouvoir dire que, grâce à mes efforts, l'examen clinique du sang est venu prendre rang parmi les méthodes courantes les plus utiles.

Déjà à elle seule l'étude du sang pur dans la cellule à rigole donne en peu de temps des renseignements importants.

Lorsqu'elle est complétée par les autres méthodes que j'ai mentionnées, l'étude clinique du sang peut intervenir avec profit dans un nombre considérable de cas, soit pour assurer ou préciser le diagnostic, soit pour permettre de formuler un pronostic, d'instituer un traitement et d'en suivre les effets.

Les principales maladies dans lesquelles l'examen du sang offre le plus d'importance au point de vue du diagnostic sont: la fièvre typhoïde; le rhumatisme articulaire aigu, surtout dans ses formes anormales; la pneumonie, et, à ce propos, je signalerai l'existence d'une variété grave que j'ai étudiée avec mon interne, M. Gilbert (187), affection qui se distingue de la pneumonie ordinaire par l'absence de réticulum fibrineux, visible au microscope; la pleurésie et ses diverses variétés; les phlegmasies et les suppurations qui sont parfois méconnues; les diverses infections générales sans lésions phlegmasiques; les états de collapsus cérébral; les anémies, le cancer, la leucocythémie, l'adénie, les purpuras, le scorbut, l'hémophilie, les ictères, l'hémoglobinurie, etc.

J'ai montré par de nombreux exemples que l'examen clinique des malades est, dans bien des cas, incomplet, lorsqu'on a omis de faire l'étude du sang.

§ IV. — Pathologie.

Les procédés d'examen qui viennent d'être signalés, appliqués à l'étude des *maladies dites du sang*, m'ont permis d'acquérir des notions nouvelles sur cet important sujet.

J'ai pu faire, avec des matériaux personnels, nombreux et précis, une description originale de la plupart de ces maladies. Ce travail clinique, publié en partie dans le numéro 214, a été depuis complété par mon récent recueil sur les maladies du sang (288). Il échappe presque entièrement à l'analyse.

J'essaierai pourtant d'indiquer brièvement les points principaux sur lesquels je crois avoir fait progresser nos connaissances cliniques.

I. **Anémies** (N°s 214, 219, 220, 288).

1. *Chlorose.* — Lorsqu'en 1875 j'ai commencé à étudier cette maladie, elle était encore souvent confondue avec des états anémiques de causes diverses et n'avait pas été individualisée d'une manière précise. Les médecins, pour se tirer d'embarras, se servaient communément du terme de *chloro-anémie*, introduit dans la science par Bouillaud.

Les altérations du sang que j'ai décrites en détail ne diffèrent pas essentiellement de celles des autres anémies chroniques ; elles présentent cependant des caractères un peu particuliers. C'est, en effet, dans cette maladie qu'on trouve la plus grande disproportion entre le nombre des hématies et le taux de l'hémoglobine, ce qui tient à la fois à l'abondance des petites formes d'éléments et à la diminution de la charge hémoglobinique. L'analyse exacte des faits montre que la production hématoblastique est active, mais que les globules rouges formés restent imparfaitement développés, soit parce qu'ils manquent de maté-

riaux nutritifs, soit parce qu'ils sont plus rapidement détruits qu'à l'état normal. L'usure rapide est incontestable lorsque les malades continuent à travailler ou à prendre le moindre exercice, ainsi que j'ai pu en juger par l'examen renouvelé du sang et la recherche méthodique des éliminations par les urines des matières d'origine pigmentaire. C'est même en raison de ces faits que j'ai été conduit à soumettre les malades au repos absolu.

A l'aide de nombreuses observations personnelles, j'ai pu tracer de la maladie une description clinique qui depuis a été reproduite dans tous les ouvrages classiques. Les principaux points sur lesquels j'ai attiré l'attention sont les suivants : rapports de la chlorose, non seulement avec la tuberculose, comme Trousseau l'avait déjà vu, mais avec les maladies diathésiques ; fréquence chez les chlorotiques de l'hypertrophie thyroïdienne ; description des gastropathies de la chlorose et de la neurasthénie secondaire ou concomitante ; étude des modifications des urines, de la marche de la lésion du sang et de la réparation globulaire pendant le cours du traitement.

On a émis sur la nature de la chlorose les opinions les plus diverses. Elle me paraît être une maladie d'évolution propre à certains dégénérés.

J'ai distingué deux grands ordres de stigmates de dégénérescence : ceux qui révèlent un vice de développement du système nerveux ; ceux qui indiquent une déviation des appareils de la vie organique. Ces derniers caractérisent le terrain dans lequel se développent les maladies d'évolution, notamment la chlorose. La tuméfaction thyroïdienne est un de ces stigmates ; elle coïncide fréquemment avec d'autres moins apparents, mais non moins réels : hypoplasie vasculaire, hypoplasie génitale (utérus, annexes, seins), vices de développement du squelette, etc.

On trouvera dans le chapitre des travaux de thérapeutique l'indication du traitement.

— A côté de la chlorose typique des jeunes filles réglées, j'ai placé la chlorose des garçons, la chlorose tardive, et j'ai distingué de la chlo-

rose vraie la *chloro-anémie*, dans laquelle la déglobulisation est due en partie à une affection organique. La forme la plus importante est la chloro-anémie tuberculeuse dont j'ai donné une description complète.

2. *Anémie dite pernicieuse progressive*. — J'ai fait pour cette maladie le même travail que pour la chlorose. La description que j'en ai donnée contient une étude du sang que j'ai complétée dans mes leçons cliniques.

J'ai d'abord fait connaître, dès 1876 (à propos de l'observation de Ferrand), l'hypertrophie considérable des globules rouges, lésion qui n'avait pas encore été signalée. Elle peut se rencontrer dans d'autres anémies extrêmes, mais elle constitue un des plus importants caractères hématologiques de cette maladie. Elle coïncide le plus souvent avec l'existence dans le sang de quelques globules rouges à noyau, quelques-uns aussi de taille géante. Pour Ehrlich, cette dernière particularité serait la caractéristique de la maladie. D'après mes observations, elle peut manquer ou se montrer seulement *in extremis*.

La véritable lésion pathognomonique consiste dans une diminution considérable des hématoblastes (214). Il faut y voir la cause même de la marche progressive de l'appauvrissement du sang. Elle coïncide habituellement avec la non-rétractilité du caillot (288).

L'anémie, dite pernicieuse progressive, est donc une anémie par *anhématopoïèse*, c'est-à-dire par arrêt de la formation hématoblastique du sang.

J'ai dit dans l'introduction que c'était probablement une toxémie, dans laquelle le principe morbide avait la propriété d'attaquer et de détruire les hématoblastes, toxémie venant prendre place en nosologie à côté du purpura hémorragique. L'anémie pernicieuse progressive se distingue ainsi de toutes les autres anémies graves avec laquelle elle est couramment confondue, même par les hématologistes les plus distingués.

3. *Anémies symptomatiques*. — Dans les anémies dites symptomatiques, la cause de l'anémie est variable, mais porte particulièrement ses effets sur les hématies. Tantôt il y a perte ou destruction des glo-

bules rouges, tantôt impossibilité pour les éléments formés d'arriver à l'état parfait. Le champ de ces anémies est vaste ; je me suis efforcé de le parcourir tout entier.

Parmi les formes que j'ai le plus complètement étudiées, je citerai l'anémie puerpérale, l'anémie post-hémorragique, l'anémie tuberculeuse, l'anémie cancéreuse.

— Je mentionnerai d'une manière particulière l'*anémie des nourrissons* qui se montre si fréquemment dans la syphilis infantile et dans les gastro-entérites (219).

Tandis que chez l'adulte les globules rouges à noyau (érythrocytes) ne surviennent que dans les anémies intenses ou extrêmes, chez le nourrisson on trouve souvent un certain nombre de ces éléments avec une anémie de moyenne intensité. Cela tient, sans aucun doute, à la constitution de la moelle osseuse chez les nouveau-nés. Cette moelle est encore peu dégénérée et conserve une certaine activité hématopoiétique. Je vois dans ce fait intéressant une nouvelle preuve en faveur de mon opinion touchant la non-destruction du noyau des érythrocytes. Dans tous les cas où la moelle osseuse laisse passer dans le sang des globules rouges nucléés, ces éléments conservent leur noyau et restent distincts des hématies légitimes dérivant des hématoblastes.

2. Maladies hémorragiques.

(Nos 70, 80, 81, 127, 156, 173, 174, 207, 214, 231, 232, 242, 243, 250, 264, 271, 288, 292).

1. *Des purpuras.* — Mes publications sur les purpuras ont trait à presque toutes les variétés de ces singulières affections sur lesquelles on a émis les opinions les plus diverses. Elles ont surtout fait progresser l'étude de la forme dite hémorragique.

Dans les plus anciennes, j'ai fait connaître des exemples de purpura par thrombose artérielle. De semblables faits sont exceptionnels. Le plus souvent la lésion vasculaire est d'origine embolique.

Ma première observation de *purpura hemorragica*, rapportée à la production d'embolies, date de 1876.

En m'appuyant sur diverses considérations cliniques, aussi bien que sur les lésions viscérales trouvées à l'autopsie, notamment sur celles du foie, j'en ai fait une maladie infectieuse. Cette idée qui paraissait hasardée à cette époque a été depuis adoptée par tous les auteurs. Mais on pense aujourd'hui que l'altération du sang est due plutôt aux toxines qu'aux microbes.

On a vu que mes expériences sur les injections intravasculaires permettent de considérer le poison producteur des altérations du sang comme une substance agglutinante, portant ses effets sur les hématoblastes. Elles ont mis en lumière la cause prochaine des hémorragies en reproduisant expérimentalement une maladie hémorragique absolument analogue au purpura hemorragica observé chez l'homme. Les injections de certains sérums étrangers précipitent les hématoblastes et déterminent d'innombrables petites concrétions sanguines. Or, précisément, dans le purpura hemorragica de l'homme, le sang se dépouille de ses hématoblastes. J. Denys avait constaté la diminution des hématoblastes dans une des formes du purpura. Après avoir vérifié ce fait, je fis voir qu'il entraîne la non-rétractilité du caillot.

Ces deux caractères du sang, grande diminution des hématoblastes, absence de rétraction du caillot, sont typiques et rapprochent, ainsi que je l'ai déjà dit, le purpura hémorragique de l'anémie pernicieuse progressive, maladie dans laquelle on observe d'ailleurs souvent des lésions hémorragiques.

Bien plus, on peut rencontrer des cas cliniques qui appartiennent autant à l'une qu'à l'autre de ces deux maladies, ainsi que le montre un des faits rapportés dans mes leçons cliniques (288).

Des formes habituelles du purpura hémorragique, j'ai dégagé une forme chronique, récidivante, à durée indéterminée, dont les exemples se sont depuis multipliés.

La cause de la toxémie du purpura spontané ou protopathique échappe. Mais on peut supposer qu'elle est analogue aux toxines qui envahissent le sang dans certaines maladies infectieuses. Nous avons, en tout

cas, reconnu récemment, M. Bensaude et moi, que le purpura de la variole hémorragique, dont l'origine toxi-infectieuse ne peut être mise en doute, coïncidait avec des altérations du sang absolument analogues à celles du purpura hémorragique primitifs (292).

2. *Scorbut.* — Le siège de Paris, entraînant à sa suite des conditions hygiéniques déplorables, a fait surgir, particulièrement dans la population pauvre, des accidents hémorragiques et un certain nombre de cas de scorbut.

Cette épidémie a donné lieu à de nouveaux travaux, parmi lesquels je citerai ceux de Delpech, de Lasègue et Legroux, de M. Leven.

J'ai voulu, de mon côté, apporter un contingent à ces nouvelles études, et j'ai relaté, avec soin, les faits soumis à mon observation.

Dans un premier travail, j'ai décrit les lésions et présenté quelques observations sur le mode de production des hémorragies.

Il existait à cette époque deux catégories de cas distincts :

Dans un premier groupe, les malades présentaient d'emblée la plupart des symptômes du scorbut classique ; dans un autre, les malades étaient atteints d'affections diverses, dans le cours desquelles survenaient des manifestations scorbutiques atténuées.

Les accidents hémorragiques secondaires ont coïncidé avec des lésions graves du tube digestif, tandis que les scorbutiques n'avaient pas, en général, de maladie apparente des voies digestives.

J'ai décrit successivement l'état du sang, des vaisseaux, de la peau, du tissu cellulaire infiltré de sang et de sérosité, les altérations des muscles, celles des séreuses et des viscères.

Le sang m'a paru à peu près normal ; il contenait, cependant, une abondance insolite de petits globules, devenant rapidement microcytiques.

Les vaisseaux étaient sains, même au niveau des plus grandes hémorragies.

Dans les muscles, les altérations diffuses et en foyer m'ont paru tenir le milieu entre celles des fièvres et celles des cachexies.

— Le second mémoire est un résumé clinique des faits et une appréciation des conditions étiologiques spéciales qui ont donné naissance aux accidents hémorragiques.

Il montre que le siège de Paris a entraîné l'apparition de diverses maladies de famine; que le scorbut primitif a frappé de préférence les hommes, et, parmi eux, ceux dont le tube digestif était sain ou à peine troublé dans ses fonctions; qu'en même temps un certain nombre de malades, atteints de gastro-entérite mortelle ou d'affections organiques, ont eu, à titre de complication, du scorbut secondaire, peu prononcé.

Les hémorragies survenues dans ces conditions paraissent être de nature dyscrasique, et, d'après les faits cliniques, on peut penser que la dyscrasie était plus prononcée ou au moins plus spéciale chez les individus bien portants que chez ceux qui souffraient déjà d'une autre maladie.

D'après diverses analyses d'urine dans lesquelles nous avons trouvé, Carville et moi, une augmentation sensible dans l'élimination des matières azotées et extractives, j'ai cru pouvoir émettre l'opinion que l'altération du sang était due en partie à l'autophagie et au passage dans ce liquide de certains principes de désassimilation.

— Il semble résulter de mes publications ultérieures, que la toxémie du scorbut est distincte de celle du purpura hémorragique. On ne trouve pas, en effet, chez les scorbutiques, une diminution dans le nombre des hématoblastes et le caillot reste rétractile.

La constitution anatomique du sang, ainsi que je l'avais dit dans mon premier mémoire, ne présente pas de modification appréciable.

3. *Hémoglobinurie*. — A l'occasion du cas d'hémoglobinurie paroxystique, *a frigore*, observé par Mesnet (*Acad. de médecine*, 1881), j'ai fait quelques recherches sur les caractères présentés par les urines et par le sang dans cette singulière maladie. Je les ai complétées depuis par l'étude d'autres cas.

Au moment des crises, les urines fraîchement émises contiennent, outre de l'hémoglobine, parfaitement dissoute, une certaine propor-

tion de méthémoglobine, bien que le sérum du sang ou le sang lui-même ne renferme pas de méthémoglobine.

Au moment des accès, une certaine proportion des globules rouges se détruit, de sorte que dans les cas où ces accès sont fréquents, les malades deviennent anémiques. Mais, contrairement aux affirmations de Murri et de quelques autres observateurs, il n'y a pas d'altérations anatomiques particulières des hématies.

La plupart des auteurs pensent que l'hémoglobinurie paroxystique, dont les accès se montrent à l'occasion de l'action du froid sur la peau, est une affection du sang dans laquelle les globules rouges, devenus plus vulnérables, se dissolvent dans le plasma au moment de l'accès, et regardent l'excrétion d'hémoglobine par le rein comme la conséquence de l'*hémoglobinhémie*.

La pathogénie de cette singulière maladie me paraît être plus complexe.

En m'appuyant sur certaines considérations et sur des expériences pratiquées sur les animaux, j'ai admis qu'il s'agit d'une toxémie chronique, susceptible de s'accroître tout à coup sous l'action du froid. Sous l'influence de cette toxémie, il se produit pendant les accès une modification profonde et singulière du sang, se traduisant par le phénomène très particulier de la *redissolution du caillot*.

L'action du froid retentit sur les reins et ceux-ci participent au processus en transformant une partie de l'hémoglobine en méthémoglobine.

D'ailleurs, dans l'*hémoglobinurie infectieuse*, dont j'ai publié une observation, le processus est essentiellement rénal. L'urine renferme de la méthémoglobine sans qu'il y ait ni hémoglobinhémie ni développement de méthémoglobine dans le sang.

3. Ictère hématique (Nos 232, 288).

Lorsque les globules rouges sont détruits en masse dans le torrent circulatoire, l'hémoglobine se dissout dans le plasma et produit un état désigné sous le nom d'hémoglobinhémie.

Lorsque l'hémoglobinhémie est intense et d'une certaine durée, les téguments prennent une coloration particulière à laquelle on a donné le nom d'*ictère hématique*.

L'ictère hématique a été observé à la suite de divers traumatismes ayant donné lieu à de grands épanchements sanguins. Il a été bien décrit dans la thèse de M. Poncet (1874). L'observation que j'ai publiée en 1891 montre que ce genre d'ictère peut survenir sans traumatisme. Le malade présentait une forte hémoglobinhémie dont l'origine n'a pu être rapportée qu'à une sorte de fièvre de surmenage. Il s'agissait d'une toxémie fébrile dont les effets ont été d'autant plus sensibles que le malade était atteint de néphrite interstitielle.

La peau offrait une coloration bistrée, très différente de celle de l'ictère; il n'y avait pas de pigment biliaire vrai dans le sang, mais une forte proportion d'urobiline qui a été éliminée par les reins. Il ne s'est pas produit d'hémoglobinurie.

— A côté de ce genre d'ictère hématique, il faut placer celui qui est dû à la méthémoglobinhémie. Certains poisons dont je parlerai bientôt détruisent les hématies et transforment l'hémoglobine en méthémoglobine, matière dont les propriétés tinctoriales sont plus grandes que celles de l'hémoglobine.

J'ai publié avec mon interne, M. Gbika, l'étude très complète d'un cas de ce genre, dans lequel la peau et les muqueuses avaient pris une coloration foncée, jaune brun à reflets cuivrés, tout à fait spéciale.

4. Leucocythémie (Nos 171, 214, 288, 289, 291).

Depuis que Virchow nous a fait connaître sommairement, en 1847, l'état leucémique du sang, un grand nombre d'auteurs se sont occupés de cette question et aujourd'hui nous possédons des notions précises sur ce sujet. Pour ma part, j'ai signalé le premier l'hypertrophie des globules blancs et montré qu'elle porte sur les mononucléaires clairs ou granuleux et sur les polynucléaires. Quelques-uns des grands mononucléaires sont analogues aux grandes cellules médullaires,

ainsi que M. Cornil l'a signalé le premier. Ils ont été bien décrits par Ehrlich sous le nom de myélocytes.

J'ai encore attiré l'attention sur la présence fréquente dans le sang d'une grande quantité de ces petits corps réfringents provenant des organes hématopoiétiques et sur l'importance que prend, dans la constitution de la lésion du sang, les érythrocytes de la moelle des os.

La leucémie est la seule affection où l'on puisse en voir un aussi grand nombre, la seule où ils soient abondants à une époque où l'aglobulie est encore modérée. Ce n'est pas tout : dans la forme myélogène de la leucémie, les érythrocytes sont souvent remarquables par leurs variétés de forme et de taille et par l'abondance des éléments en scission. Ces diverses particularités sont importantes au point de vue du diagnostic.

Aussi ai-je rangé dans la leucémie un cas d'affection infantile que von Jaksch a décrit sous le nom de *pseudo-leucémie* et qui a été le point de départ de l'excellente thèse de mon interne M. Luzet.

Cette maladie se distingue de la leucémie myélogène ordinaire par la faible augmentation dans le nombre des globules blancs et par l'absence presque complète de myélocytes, bien qu'il y ait une proportion assez grande d'éosinophiles.

Le petit malade qui m'en a fourni un exemple n'avait que dix mois et, à cet âge, la moelle des os forme des érythrocytes bien plus facilement que chez l'adulte.

Mais comme ces éléments étaient non seulement très nombreux, mais aussi en voie d'active multiplication par karyokinèse, le diagnostic de leucémie ne m'a pas paru douteux. Et, de fait, la maladie s'accompagne d'une forte splénomégalie et se termine par la mort comme la leucémie ordinaire, ainsi que le prouvent les faits rassemblés par M. Luzet.

— Plus récemment j'ai étudié, en collaboration avec M. le Dr G. Lion, la forme dite *lymphatique* de la leucémie. Il en existe plusieurs variétés cliniques. Celle dont nous avons donné la description est la forme chronique de l'adulte.

Elle est caractérisée par une augmentation très variable de *mononucléaires clairs* qui deviennent à tel point prédominants qu'ils représentent à eux seuls 97 à 99 p. 100 des leucocytes.

Cette variété de leucémie se distingue aussi de la myélogène par la part restreinte que prennent les globules rouges à noyau dans la lésion hématique.

La lésion du sang nous paraît être la même que celle de la leucémie aiguë, décrite par Fränkel, bien que la maladie ait une évolution chronique, d'ailleurs assez variable.

Dans ces dernières années, plusieurs auteurs ont publié des cas analogues à ceux qui font l'objet de notre travail, en désignant les éléments multipliés sous le nom de lymphocytes. Il est facile de voir, d'après la description qu'ils en ont donné, qu'il s'agissait, tout au moins dans la majorité des faits, de mononucléaires clairs. Il existe, cependant, une forme de leucémie à mononucléaires opaques (lymphocytes proprement dits), ainsi qu'en témoigne le cas que j'ai rapporté tout récemment. Il s'agissait d'une leucémie infantile à marche aiguë.

La leucémie lymphatique comprend donc deux variétés anatomiques suivant que les éléments multipliés sont des mononucléaires clairs, ce qui est le cas habituel, ou des mononucléaires opaques (lymphocytes).

DEUXIÈME PARTIE

Anatomie et physiologie pathologiques générales

§ 1. — Suppuration et infection purulente.

1. Mécanisme de la suppuration (Nos 65, 66, 67, 78, 214).

Parmi les inflammations exsudatives, la plus importante, comme caractérisant au plus haut degré le processus inflammatoire, est évidemment l'inflammation suppurative.

Peu de temps après que Cohnheim eut fait connaître ses recherches sur la diapédèse et sur la suppuration, j'en fis, sous la direction de Vulpian, la critique expérimentale et je pus y ajouter quelques faits nouveaux.

Voici les principales conclusions des études que j'ai entreprises sur ce point :

Les phénomènes vasculaires produits par une irritation locale dépendent de conditions nombreuses qui rendent leur étude très complexe. Toutefois, pour que la suppuration se produise, il faut que l'irritation détermine une gêne de la circulation et non une stase complète.

Au moment où se fait l'apparition du pus, les phénomènes vasculaires le plus souvent réalisés sont :

1° Contraction et état moniliforme des artérioles ;

2° Dilatation des capillaires ;

3° Dilatation des veinules, beaucoup plus prononcée que la contraction des artérioles.

En même temps, il y a toujours un ralentissement plus ou moins marqué du cours du sang, tandis qu'autour du point irrité tous les vaisseaux sont élargis et la circulation très active.

Dans ces conditions, il se forme, d'une manière en quelque sorte mécanique, une accumulation de globules rouges et de leucocytes dans les capillaires, et, dans les veinules, un tassement des globules blancs le long de la paroi interne.

En vertu de ce nouvel état des vaisseaux et de leur contenu, un grand nombre de globules blancs ne sont plus soumis qu'à une impulsion s'exerçant de dedans en dehors : complètement arrêtés et poussés excentriquement par l'augmentation de tension dans les vaisseaux, ils tendent à traverser la paroi vasculaire.

On peut alors assister, en examinant un certain nombre de tissus suffisamment transparents, au phénomène de la *migration des globules blancs à travers la paroi des vaisseaux.*

Dans les points où la stase est complète, un certain nombre de globules rouges s'extravasent également *par diapédèse.*

Ces phénomènes se produisent sans qu'il y ait destruction de l'épithélium, et les éléments sortent simplement en passant à travers les intervalles qui séparent les cellules épithéliales et qui doivent être notablement agrandis par l'élargissement souvent considérable des vaisseaux.

— On voit que la cause prochaine de la diapédèse est d'ordre mécanique. Il faut qu'il y ait obstacle au cours du sang dans le réseau capillaire, sans que la circulation soit complètement interrompue. En étudiant les hématoblastes dans les vaisseaux du mésentère exposé à l'air, j'ai pu reconnaître la cause de cette sorte d'engorgement incomplet du réseau capillaire. Que la cause phlogogène agisse directement sur les éléments du sang ou indirectement par l'intermédiaire d'une modification des parois vasculaires, elle atteint les hématoblastes. Ceux-ci se réunissent en amas plus ou moins volumineux, s'agglutinent. Les masses plus ou moins visqueuses qu'ils forment passent difficilement à travers le réseau capillaire et contribuent à ralentir le cours du sang; bientôt quelques-unes d'entre elles sont assez volumineuses pour

bloquer un certain nombre de capillaires. Ce sont ces petits obstacles au cours du sang qui expliquent les autres faits concernant la stase inflammatoire.

Le sang lui-même joue donc un rôle considérable dans le processus de la suppuration, rôle resté jusqu'alors méconnu et plus important que les troubles vaso-moteurs invoqués par la plupart des auteurs.

2. **Infection purulente et septicémie** (Nos 72, 73, 83, 84).

Sous le nom de *taches pâles anémiques*, j'ai décrit une lésion du foie que j'ai trouvée dans des cas d'infection purulente. Au niveau de ces taches, l'examen microscopique montre l'injection des capillaires par des globules blancs et une obstruction des rameaux de la veine porte par des caillots qui se poursuivent souvent au niveau et autour de la partie anémiée jusque dans des branches visibles à l'œil nu. Les artérioles, au contraire, ne présentent pas d'amas de globules blancs; les veines sus-hépatiques contiennent quelques globules blancs et plus rarement des thrombus.

D'aprés ces particularités histologiques, on peut admettre que ces taches anémiques ne sont autres que des infarctus au début (abcés métastatiques), produits par des embolies capillaires, les globules de pus jouant ici le rôle d'embolus. A un degré plus avancé de ces lésions, on observe une infiltration purulente interstitielle; sur certaines pièces, il est facile de suivre les diverses phases des abcés métastatiques, depuis cette infiltration diffuse jusqu'à la formation de foyers distincts. Dans quelques cas, ces abcès métastatiques se présentent sous la forme de petites taches miliaires, criblant le foie à la façon d'une éruption tuberculeuse confluente ; les plus petits de ces abcés sont microscopiques, les plus gros atteignent à peine 1 à 2 millimètres de diamètre.

Ces *abcès métastatiques miliaires* n'appartiennent pas en propre aux lésions du foie ; on peut en trouver également dans d'autres organes, et assez souvent dans les reins.

Après avoir décrit ces petites collections purulentes, qui habituellement apparaissent à la périphérie des abcès, j'admets que les infarctus se forment de la manière suivante : arrêt dans les capillaires, et quelquefois dans les artérioles, de globules blancs apportés par les artères hépatiques, — coagulation du sang dans les branches de la veine porte, — pénétration dans les veines sus-hépatiques de quelques globules blancs et formation de caillots dans un certain nombre de ces veines, — puis, pendant l'évolution de ces troubles circulatoires, passage des globules blancs à travers les capillaires, production d'une infiltration purulente et, ensuite, de petites collections qui sont déjà de véritables abcès et qui, par leur réunion, forment des collections purulentes de plus en plus volumineuses.

Ces recherches sur les premières phases des abcès métastatiques montrent qu'en l'absence de collections purulentes visibles on n'est pas autorisé à rejeter le diagnostic de pyohémie, celle-ci pouvant être caractérisée par des taches pâles et par des infiltrations purulentes, reconnaissables seulement à l'aide d'un examen au microscope. Un certain nombre d'observations de pyohémie, sans abcès métastatiques, sont, à cet égard, d'une valeur très contestable.

Les globules blancs, lorsqu'ils sont sains, ne s'arrêtant pas dans les capillaires, on ne peut admettre leur rôle comme agents emboliques, qu'à la condition de supposer qu'ils ont été préalablement altérés.

Après avoir reconnu la présence de microbes dans l'intérieur des globules blancs, j'ai pensé que cette particularité était la cause de l'arrêt de ces éléments dans le réseau capillaire de l'organe où se développent des abcès secondaires. Quelle que soit la valeur de cette hypothèse, c'est dans ce travail que se trouve signalée, je crois, pour la première fois, la présence d'organismes inférieurs dans les leucocytes. Les travaux de M. Metchnikoff sur la phagocytose ont montré l'intérêt qui s'attache à cette constatation.

— Diverses expériences entreprises chez les chiens m'ont permis de mettre en lumière l'intervention de l'altération des globules blancs au niveau du foyer purulent primitif. Elles ont consisté à injecter sous

la peau du dos, chez le chien, un liquide irritant et septique contenant du cinabre. Dans deux cas, les chiens sont morts d'infection purulente avec abcès métastatiques multiples dans les poumons et différents viscères, et on a retrouvé, dans les éléments des abcès métastatiques et dans les caillots des thromboses voisines, quelques globules blancs contenant des particules de cinabre.

§ II. — Anatomie pathologique du tissu musculaire.

En 1866, à l'époque où j'ai commencé mes premières recherches sur les altérations des muscles, les travaux récents de Zenker (1864) sur les dégénérescences des fibres striées dans la fièvre typhoïde étaient à peine connus en France, et personne n'en avait vérifié les résultats.

Depuis lors, j'ai poursuivi l'étude des altérations musculaires dans toutes les maladies aiguës et chroniques, non pas tant pour rassembler des matériaux sur la pathologie encore fort incomplète des muscles, que pour résoudre certains problèmes de physiologie pathologique générale.

Lorsqu'on choisit, comme objet d'étude, un tissu très vasculaire, d'une nutrition très active, et qui, pour se conserver à l'état normal, nécessite l'intégrité constante des milieux et des excitants physiologiques, on peut suivre pas à pas dans ce tissu toutes les conséquences des perturbations, même passagères, dont l'organisme est l'objet dans les maladies.

Tel est le travail que j'ai accompli en recherchant les altérations des muscles dans les maladies aiguës, dans les maladies chroniques et dans toutes les conditions de nutrition anormale qui déterminent l'atrophie des faisceaux primitifs.

1. **Anatomie pathologique générale** (Nos 38, 39, 52, 69, 76, 107, 116, 124).

Un certain nombre de modifications des fibres musculaires, et

notamment la transformation vitreuse, ayant été regardées comme cadavériques, j'ai tout d'abord cherché à établir les caractères histologiques des fibres saines dans les conditions diverses où se trouvent placés l'anatomo-pathologiste et l'expérimentateur.

Voici les conclusions qui se rapportent à ce point particulier :

1° Loin d'être une modification cadavérique, n'ayant, par conséquent, aucune valeur anatomo-pathologique, la transformation vitreuse des fibres musculaires est, au contraire, une altération particulière aux fibres vivantes et dans laquelle la contractilité joue probablement un rôle important ;

2° Lorsque les fibres musculaires meurent, le contenu strié subit une modification légère et perd la propriété de se transformer en matière vitreuse au contact de certains liquides ;

3° Les fibres musculaires résistent assez longtemps à la putréfaction, et les modifications cadavériques qu'elles subissent se distinguent facilement des altérations pathologiques.

— J'ai passé successivement en revue les lésions du contenu strié de la fibre primitive, celles qui atteignent les cellules ou corpuscules musculaires, ainsi que le sarcolemme, et celle des éléments accessoires, tels que le périmysium, les vaisseaux et les nerfs.

Les altérations dont je me suis particulièrement occupé sont l'atrophie simple de la fibre musculaire et les diverses dégénérescences, parmi lesquelles j'ai admis une dégénérescence granuleuse ou granulo-protéique, que Robin a le premier distinguée, en 1854, de la dégénérescence graisseuse. Cette altération consiste principalement dans la transformation du contenu strié en une matière granuleuse, soluble dans l'acide acétique. Elle occupe un rang très important dans l'histoire des atrophies musculaires, dont elle constitue une des principales lésions élémentaires.

Parmi les modifications des cellules ou corpuscules musculaires, j'ai insisté surtout sur la multiplication de ces éléments et de leurs noyaux. Dans un certain nombre de cas, ces éléments multipliés sont le point de départ de la formation de corpuscules musculaires,

capables de se développer pour donner naissance à de nouvelles fibres musculaires striées.

Le résultat de cette dernière étude comporte une conclusion importante au point de vue de l'anatomie pathologique des tissus :

Le contenu strié, simple sécrétion, en quelque sorte, de la cellule, ne peut subir, dans les cas pathologiques, que des modifications physico-chimiques. Le sarcolemme ne présente à considérer que des phénomènes d'osmose, d'exosmose et de perméabilité (par diapédèse). Seule, la cellule ou corpuscule musculaire peut offrir toute la série des transformations vitales qui résultent de la mise en œuvre et de la déviation des véritables fonctions cellulaires (76, 116).

L'anatomie pathologique d'un des tissus les plus complexes se trouve ainsi rattachée à l'anatomie pathologique générale de la cellule.

— Les altérations élémentaires se groupent de différentes façons pour constituer les diverses formes des lésions musculaires. Celles-ci se rattachent aux processus suivants : inflammation, dystrophie et atrophie (76, 107, 124).

Les divers types de lésions inflammatoires sont étudiés dans un certain nombre de mémoires, et les résultats acquis sur ce point sont résumés dans les travaux inscrits sous les n°s 76, 107, 124.

Sous le terme *dystrophie*, se trouvent rangés les processus où l'on trouve à la fois les caractères des dégénérescences ou des atrophies, et ceux de l'irritation inflammatoire. Ces dystrophies sont dégénératives, lorsque les dégénérescences du contenu strié en constituent le caractère prédominant; irritatives, au contraire, quand l'hyperplasie des éléments devient un caractère important.

Le terme *atrophie* n'a qu'une valeur purement descriptive. On peut cependant admettre une lésion atrophique simple des muscles, dans les cas où l'altération est constituée presque uniquement par la diminution de volume des faisceaux primitifs.

— Un certain nombre des altérations musculaires, liées à des troubles passagers de la nutrition (par exemple celles des maladies générales), sont susceptibles de se réparer complètement. L'étude de

cette régénération a donné lieu, en Allemagne, depuis les recherches de Zenker, à de nombreux travaux. J'ai cherché moi-même à résoudre ce point intéressant de physiologie pathologique, soit à l'aide d'observations cliniques, soit à l'aide d'expériences (69, 76, 116). J'ai vu ainsi que la prétendue régénération des fibres musculaires à la suite des traumatismes, n'était qu'une sorte de myosite cicatricielle, aboutissant à la formation d'une cicatrice fibreuse. Dans le cours de ce processus, on voit bien apparaître des corpuscules musculaires nouveaux, formés par les éléments lésés préexistants; mais ces corps myoplastiques, après avoir atteint un développement variable, ne tardent pas à dégénérer et à disparaître. Il n'en est pas de même dans les régénérations qui s'opèrent à la suite des maladies aiguës (fièvre typhoïde, variole), ou dans certaines maladies chroniques, comme le scorbut. On peut voir alors les fibres musculaires nouvelles arriver à un développement complet et se substituer aux fibres détruites par la dégénérescence vitreuse ou vitro-granuleuse.

— Plusieurs de ces lésions musculaires, subaiguës ou chroniques, se compliquent d'hémorragies. Le mode de production de ces épanchements de sang a été de ma part l'objet de recherches particulières. J'ai fait voir qu'à côté des extravasations sanguines résultant de la rupture bien connue des fibres devenues friables, il en existe d'autres qui paraissent se rattacher à l'altération du sang (cachexie, scorbut, forme hémorragique des maladies aiguës); et d'autres encore, dans lesquelles le foyer sanguin est la conséquence d'une oblitération artérielle. M. Ranvier a émis l'opinion que ces oblitérations artérielles, même lorsqu'il y a endartérite évidente, peuvent être consécutives à l'épanchement de sang dans le tissu musculaire. Cette hypothèse, qui peut être soutenue dans certains cas, ne saurait avoir une portée générale, ainsi que le prouve un fait dans lequel il existait une thrombose de l'artère coronaire et une infiltration sanguine de la paroi cardiaque, siégeant à une assez grande distance du point où le vaisseau était imperméable au sang (38, 39, 52, 76, 107).

2. Des altérations musculaires dans les maladies aiguës : myosites symptomatiques
(Nos 32, 38, 39, 49, 52, 76).

Après avoir constaté dans la fièvre typhoïde les altérations musculaires décrites par Zenker en 1864, je me suis demandé si ces lésions consistaient en des dégénérescences particulières, propres à la fièvre typhoïde, ou si elles n'étaient pas, dans les muscles, les analogues des altérations qu'on rencontre si souvent dans la rate, le foie, les reins, à l'autopsie de sujets morts, non seulement de fièvre typhoïde, mais aussi d'autres maladies générales fébriles. J'ai reconnu alors que la plupart des maladies aiguës fébriles, infectieuses (fièvre typhoïde, variole, rougeole, scarlatine, tuberculose aiguë, etc.), produisent des troubles profonds dans la nutrition des fibres musculaires. Ces altérations sont au moins aussi fréquentes dans la variole que dans la fièvre typhoïde, et elles siègent aussi souvent dans le cœur que dans les muscles de l'appareil locomoteur (1866). Elles se localisent particulièrement en certains points et y prennent les caractères d'une myosite dont l'évolution comprend trois degrés ou phases successives, d'où le nom de *myosites symptomatiques*, sous lequel j'ai cru devoir les désigner. Aujourd'hui, j'aurais dit myosites infectieuses.

Ces myosites symptomatiques sont réglées, dans leur marche et dans leur mode de terminaison, par la maladie dont elles ne sont qu'une des manifestations. Elles paraissent dues à l'altération du sang, et prennent place dans la catégorie des troubles nutritifs que les maladies dyscrasiques déterminent dans un grand nombre de tissus.

3. Altérations musculaires dans les maladies chroniques
(Nos 80, 107).

Dans les maladies chroniques et dans les longues convalescences des maladies aiguës, entravées par des complications, il se développe dans les muscles des altérations variables.

Les unes sont diffuses et atrophiques, comme dans le marasme et

la macilence ; d'autres, diffuses encore, se rattachent aux dystrophies irritatives. Enfin, certaines lésions circonscrites ou en foyers présentent les caractères de l'inflammation proprement dite. Presque aussi souvent que dans les maladies aiguës, les muscles, altérés par un long trouble général de la nutrition, s'infiltrent de sang ou même se rompent.

Les causes principales de ces lésions sont le scorbut ; la tuberculose chronique ; les cachexies scrofuleuse, cancéreuse, syphilitique ; le rhumatisme chronique ; la sénilité.

4. **Des atrophies musculaires** (Nos 46, 51, 116, 123).

Je viens de dire que le terme d'atrophie musculaire n'a plus, en anatomie pathologique, qu'un sens purement descriptif. Sous ce nom, on comprend des lésions musculaires d'origine et de nature très variables, de telle sorte que, dans mes recherches sur les amyotrophies, j'ai retrouvé la plupart des altérations musculaires que je viens de signaler.

Étudier les atrophies musculaires, c'est passer en revue toutes les circonstances dans lesquelles le volume des muscles s'amoindrit par diminution de nombre ou de diamètre des fibres musculaires, ou bien encore, par suite de ces deux altérations à la fois.

En partant des conditions physiologiques qui assurent l'intégrité du muscle, j'ai été conduit à diviser les amyotrophies, en atrophies par inertie fonctionnelle ; atrophies par troubles trophiques ou d'origine nerveuse ; atrophies d'origine dyscrasique et par troubles circulatoires ; et enfin, en atrophies par affections propres des muscles (myosites, plaies, contusions, ruptures, compression).

L'étude des amyotrophies par troubles de l'innervation, appuyée sur un grand nombre d'observations personnelles, m'a donné l'occasion d'aborder la question de l'influence qu'exercent sur la nutrition des muscles les diverses parties du système nerveux, et d'appliquer à la pathologie humaine les résultats des faits expérimentaux qui seront signalés dans le chapitre réservé à mes travaux de neurologie.

Je crois avoir contribué, avec Charcot et Vulpian, à démontrer que les nerfs n'ont pas, par eux-mêmes, d'influence sur la nutrition des muscles ; qu'à cet égard, ils ne sont que des conducteurs, et que l'influence trophique du système nerveux réside, en dernière analyse, dans les cellules des cornes antérieures de la substance grise. Relativement à sa nature, je crois, avec Vulpian, que cette influence consiste en une diminution ou en une suppression pure et simple de l'action de la moelle.

Quant aux amyotrophies dites de cause réflexe, elles s'expliquent par les lésions médullaires consécutives aux altérations des nerfs.

A propos des amyotrophies d'origine dyscrasique, j'ai présenté une description nouvelle du marasme chronique, description pour laquelle j'ai fait également intervenir quelques résultats expérimentaux.

5. **Myosite infectieuse** (Nos 64, 124).

Parmi les faits pathologiques nombreux consignés dans ces différents travaux, je signalerai particulièrement la description des localisations cardiaques des myosites symptomatiques (117), et celle d'une forme de myosite non encore signalée. Cette maladie, d'une gravité extrême, à laquelle j'ai donné le nom de *myosite suraiguë* ou *infectieuse*, est caractérisée par une infiltration purulente, diffuse ; elle paraît correspondre, dans la pathologie musculaire, aux formes malignes de l'ostéomyélite et de la périostite diffuses. Nicaise et depuis, d'autres observateurs, ont confirmé ma description.

§ III. — Processus divers.

1. **Ictères et urobilinurie** (Nos 205, 214, 218, 259, 268, 282).

Il y a quelques années, on admettait que la matière colorante qui produit l'ictère provenait tantôt du passage de la bile, ou tout au moins de son pigment dans le sang, tantôt d'une production directe de matière colorante dans le sang lui-même par destruction et transformation de l'hémoglobine, et on distinguait deux variétés d'ictère : un

ictère biliaire ou *biliphéique* et un ictère sanguin, ou *hématogène*. Gubler a désigné ce dernier sous le nom d'ictère *hémaphéique*. Il l'attribuait à la production d'un pigment (hémaphéine) dérivant directement de l'hémoglobine.

Plus tard, les chimistes ayant trouvé dans ce genre d'ictère une grande quantité d'urobiline dans les urines (Jaffé, Méhu, etc.), l'ictère hémaphéique de Gubler devint, pour certains médecins (Gerhardt, Kunkel), l'ictère urobilique. Mais Quincke émit bientôt des doutes sur les propriétés tinctoriales de l'urobiline et regarda le pigment biliaire comme la seule matière colorante capable de produire l'ictère. Ses vues furent confirmées par Kiener et Engel.

J'ai repris l'étude des ictères et de l'urobilinurie, et les données nouvelles que j'ai obtenues ont été acceptées par la plupart des auteurs contemporains.

La bilirubine est le seul pigment normal de la bile. Cependant, contrairement à l'opinion généralement adoptée, j'ai toujours trouvé avec mon préparateur, M. Winter, une petite quantité d'urobiline dans tous les échantillons de bile fraîche que nous avons examinés (bile de bœuf ou bile humaine).

L'urobiline peut provenir directement de la réduction de l'hémoglobine et nous avons vu, à propos de l'*ictère hématique*, que l'hémoglobine libérée dans le plasma s'élimine sous forme d'urobiline excrétée par les urines. Mais cette matière n'a pas de propriétés tinctoriales, et on peut observer une très forte urobilinurie sans trace de coloration des téguments.

Le plus souvent, l'urobiline est le résultat de la réduction de la bilirubine et il est important de noter que pendant le cours de cette réduction, il se produit des pigments intermédiaires, encore mal définis, mais qui, en passant dans le sang et dans les urines, sont les principaux agents de certaines particularités cliniques. J'ai désigné ces produits intermédiaires, pour la commodité des descriptions, sous le nom de *pigments biliaires modifiés*.

L'ictère qui est essentiellement caractérisé par la coloration jaune

de la peau et des muqueuses est dû à la présence de pigment biliaire dans le sang. Il se distingue ainsi de toutes les autres colorations pathologiques.

Mais il y a divers genres d'ictère, résultant principalement de ce fait que les pigments qu'on trouve dans le sang ne sont pas toujours les mêmes. Autrefois, on caractérisait uniquement ces divers ictères d'après les résultats fournis par l'inspection de l'urine seule. Comme les pigments qui existent dans le sang ne se retrouvent pas toujours dans l'urine, j'ai posé en principe qu'il était indispensable, pour la détermination précise de tout cas d'ictère ou d'urobilinurie, de faire simultanément, par les procédés que j'ai introduits dans la technique clinique, l'*examen de l'urine et celui du sérum*.

Les combinaisons observées chez les malades sont les suivantes :

a. *Bilirubine (pigment biliaire) dans le sérum et dans l'urine, avec ou* Sans *urobiline.* — C'est ce qu'on trouve dans l'ictère ordinaire.

b. *Pigments biliaires abondants dans le sérum et traces d'urobiline; dans l'urine, urobiline associée à des pigments biliaires modifiés.* — Cette combinaison correspond à l'ictère que Gubler appelait hémaphéique.

c. *Urobiline et bilirubine dans le sérum, urobiline seule dans l'urine.* — Il faut que le pigment biliaire acquière une certaine tension osmotique dans le sérum, pour être excrété par les reins; l'urobiline est plus diffusible. Il peut donc y avoir ictère sans urine ictérique.

Dans un travail plus récent, j'ai signalé l'existence d'ictère non seulement sans pigment biliaire dans l'urine, mais même sans augmentation de la petite proportion d'urobiline ou de chromogène de l'urobiline renfermée normalement dans l'urine (268). La formule est la suivante :

d. *Pigment biliaire dans le sérum; absence de pigment et d'urobiline dans l'urine.*

Enfin la dernière combinaison correspond à l'urobilinurie pure. Elle est de beaucoup la plus commune :

e. *Urobiline seule dans le sérum et dans l'urine.*

— On a émis sur l'origine de l'ictère et sur celle de l'urobilinurie de nombreuses opinions. En m'appuyant sur des études cliniques et sur

diverses recherches expérimentales, je crois avoir démontré la part prépondérante du foie dans la production de ces divers troubles morbides.

Le pigment du foie normal est la bilirubine, et ce pigment ne paraît pas pouvoir prendre naissance dans l'organisme sans l'intervention du foie.

L'ictère ordinaire ou bilirubique est donc toujours un ictère par *résorption*. D'assez nombreux auteurs avaient admis la production de bilirubine dans le sang dans certaines conditions et Stadelmann, dans des études intéressantes, n'avait pas osé repousser complètement l'opinion faisant provenir le pigment biliaire directement du sang dans les cas de fortes destructions globulaires. Les faits cliniques et les expériences sur les animaux me paraissent établir que les destructions globulaires exagérées ne produisent de l'ictère que par une voie détournée, en épaississant la bile et en en rendant l'écoulement plus difficile.

Il n'y a donc pas, à côté de l'ictère par résorption, un ictère par rétention.

Je suis arrivé, pour l'urobilinurie, à une conclusion analogue. Après avoir discuté les diverses théories émises sur ce point, j'ai montré que l'urobilinurie habituelle est corrélative d'une altération du foie et d'une augmentation parfois considérable de l'urobiline dans la bile.

L'urobiline est le pigment du foie malade, et, par suite, l'urobilinurie acquiert en clinique une signification importante, relativement au diagnostic des altérations du foie.

Cette conclusion n'a pas tardé à être acceptée par tous les cliniciens, bien que nombre d'auteurs, surtout en Italie, soutiennent encore l'origine intestinale de l'urobilinurie.

Mais je ferai observer que ces auteurs sont obligés, pour concilier leurs vues avec les données de la clinique, d'admettre dans l'urobilinurie une modification de la bile, d'ailleurs non précisée, modification qui proviendrait d'une altération fonctionnelle ou anatomique du foie.

Quant à l'origine hématique, elle est indirecte, comme pour l'ictère. En cas de destruction globulaire exagérée, la fonction hépatique devient

relativement insuffisante et une partie de l'hémoglobine est transformée par le foie en urobiline.

Il est alors facile de comprendre l'ictère à pigments modifiés (hémaphéique de Gubler).

C'est l'ictère produit par résorption, dans les cas où le foie est malade.

L'urobiline et les pigments anormaux qui passent dans le sang et dans les urines ont pour origine l'élaboration imparfaite de la bile, résultant d'une lésion des cellules hépatiques.

J'ai complété ces études par l'énumération des principaux états pathologiques dans lesquels on observe une urobilinurie transitoire ou permanente. La liste en est longue, car rien n'est plus fréquent, en clinique, que l'insuffisance fonctionnelle du foie. Depuis mes recherches, l'urobilinurie en est devenue un des signes les plus certains.

2. De l'ictère chronique sans élimination de pigments biliaires (Nos 268, 282).

J'ai fait connaître une variété nouvelle et très particulière d'ictère. Elle est caractérisée par une coloration spéciale, jaune-chamois, des téguments, qui rappelle celle qui a été attribuée à la xanthochromie.

Cette coloration est quelquefois généralisée, mais elle est souvent limitée, ou plus spécialement localisée à la paume des mains, au niveau des articulations phalangiennes et métacarpo-phalangiennes. Les conjonctives et muqueuses sont à peine teintées.

L'urine ne contient pas trace de pigment biliaire ni d'urobiline. Mais l'examen du sérum démontre qu'il s'agit bien d'un ictère. On y constate, en effet, la présence de pigment donnant la réaction de Gmelin. Il est probable qu'à côté de ce pigment il en existe un autre, de nature indéterminée, se fixant en certains points d'élection.

Cette variété d'ictère se développe d'une façon lente et insidieuse, et, une fois installée, passe à l'état chronique.

Tous les malades chez lesquels je l'ai observée étaient des dyspeptiques.

3. **Dégénérescence amyloïde** (Nos 7, 24).

Mes publications sur ce sujet ont paru à une époque où la dégénérescence amyloïde n'avait guère été décrite en France que dans l'article de M. Jaccoud (in *Nouveau Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques*).

Un premier mémoire met particulièrement en relief : 1° la dégénérescence amyloïde des reins, ainsi que les altérations des canalicules urinifères qu'elle détermine ; 2° une forme particulière de pneumonie caséeuse, avec dégénérescence amyloïde des vaisseaux des bronches et du parenchyme pulmonaire (7).

Dans une note concernant la dégénérescence amyloïde du tube digestif, les altérations des follicules lymphatiques de l'intestin sont décrites sous les noms de *psorentérie amyloïde et plaques réticnlées*, lésions qui se terminent par la formation d'*érosions* ou d'*ulcérations amyloïdes*.

— Les symptômes qui révèlent cette affection sont une diarrhée séreuse, très liquide, et parfois des hémorragies intestinales.

4. **Processus divers** (Nos 200, 214, 220, 225, 236).

Dans mon cours de thérapeutique et dans mon livre *du sang*, j'ai eu l'occasion de faire l'étude de la plupart des processus morbides. Ceux à propos desquels je crois avoir émis des vues personnelles sont les suivants : inflammation, processus infectieux, albuminurie, asthénie et ataxie cardiaques, hémostase, adynamie, affaiblissement de la nutrition et troubles de l'évolution.

TROISIÈME PARTIE

Maladies du tube digestif et du foie

---

§ 1. — Physiologie de la digestion gastrique.

J'ai indiqué, dans l'introduction, le but que j'ai poursuivi dans mes études sur les maladies de l'estomac et énoncé les principaux résultats que j'ai obtenus. En faisant ici l'analyse de mes publications, je pourrai me limiter à l'exposé des détails, en partie techniques, sur lesquels je n'ai pu insister.

1. Procédé chlorométrique de M. Winter (N° 221).

On se souvient qu'au moment où j'ai commencé à m'occuper des gastropathies, les médecins négligeaient l'étude de la fonction chimique de l'estomac ou se servaient de procédés ne donnant que des indications fort incomplètes. Pour arriver à perfectionner cette technique, j'eu recours à la collaboration de mon chef de laboratoire, M. Winter, qui put bientôt me fournir une nouvelle méthode analytique, fondée sur le dosage des différentes formes du chlore.

Ce procédé, qui nous a servi dans les recherches physiologiques que nous avons faites en commun, et que j'ai appliqué à l'examen d'un grand nombre de malades, doit être rapporté ici. Je tiens à faire voir qu'il ne s'agit pas, comme on l'a dit, d'un procédé de laboratoire, inapplicable en clinique, bien que j'aie fait tomber cette objection, en m'en servant journellement depuis près de douze ans.

On prélève sur le liquide stomacal filtré trois fois 5 centimètres cubes, que l'on distribue dans trois capsules : *a*, *b*, *c*.

Dans la capsule *a*, on verse un excès de carbonate de soude. On porte à l'étuve à 100° ou au bain-marie les trois capsules ainsi préparées. *a*) Après dessiccation, on porte cette capsule *a* progressivement et avec précaution au rouge sombre naissant, en évitant les projections et en ne dépassant pas cette température. Pour hâter la destruction des matières organiques, et pour diminuer l'action de la chaleur, on agite fréquemment avec une baguette de verre. On cesse de chauffer dès que la masse, ne présentant plus de points en ignition, devient pâteuse par un commencement de fusion du carbonate de soude.

L'opération ne doit durer que quelques minutes, et la calcination être juste suffisante pour fournir une solution incolore. Après refroidissement, on ajoute de l'eau distillée et un léger excès d'acide nitrique pur; on fait bouillir pour chasser l'excès d'acide carbonique; on ramène alors la solution à la neutralité ou même à une très légère alcalinité, par addition de carbonate de chaux ou de carbonate de soude purs. En se servant de carbonate de soude, on est averti que cette dernière limite est atteinte, par une abondante précipitation à chaud de sels calcaires entraînant tout le charbon.

Après filtration sur papier Berzelius et lavage du résidu à l'eau bouillante, on réunit toutes les liqueurs et on dose le chlore à l'aide de la solution décinormale de nitrate d'argent, en présence du chromate neutre de potassium.

L'addition, comme il est dit plus haut, d'un très léger excès d'acide nitrique, favorise la pénétration et la dislocation du résidu charbonneux. L'addition finale de carbonate de soude en *très léger excès* exalte, sans la gêner, la sensibilité de la réaction indicatrice.

En opérant comme il vient d'être dit, et en s'entourant de toutes les précautions nécessaires en pareil cas, on obtient des résultats absolument constants avec un même liquide. La sensibilité de la méthode au chromate d'argent est d'ailleurs extrême.

Le nombre fourni par *a* et exprimé en HCl représente la totalité du chlore contenu dans le liquide stomacal.

Capsule *b*. Après une évaporation prolongée à 100°, d'une durée d'une heure, après disparition de tout liquide, on y verse un excès de carbonate de soude, on évapore de nouveau et on achève comme pour la capsule *a*.

Le nombre fourni représente tout le chlore, moins celui qui a été chassé par l'évaporation prolongée à 100°, c'est-à-dire moins l'acide chlorhydrique libre, $a - b =$ HCl libre.

Par l'évaporation au bain-marie à 100°, on obtient les mêmes résultats qu'avec l'étuve à 110°. Mais, comme en dépassant quelque peu cette dernière température la masse dégage des fumées blanches, il faut donner la préférence à l'évaporation prolongée à 100°.

Dès que la portion *c* est desséchée, on la calcine avec ménagement, sans aucune addition. En écrasant le charbon, on hâte la fin de l'opération qui, pour

être suffisante, n'exige que fort peu de temps. Ici surtout, toute surélévation de la température doit être évitée.

On s'arrête dès que le charbon est devenu bien sec et friable. On se sert d'une capsule assez profonde, dont le fond seul est léché par la flamme du bec et dont la partie supérieure est garantie par une toile métallique. Après refroidissement, on achève comme ci-dessus.

Le nombre trouvé représente le chlore des chlorures fixes. $b-c$ indique, par conséquent, le chlore perdu pendant la calcination ménagée du résidu, c'est-à-dire le chlore combiné aux matières organiques et à l'ammoniaque. De nombreux dosages comparatifs ont montré qu'en opérant de la sorte on n'éprouve pas, par le fait de la dissociation, de pertes appréciables de chlorures fixes.

Les trois dosages de chlore sont exprimés en acide chlorhydrique, de manière à rendre les chiffres comparablee entre eux.

2. Variations des éléments chlorés pendant le cours de la digestion, *en collaboration avec* M. Winter (N° 221).

Pour avoir des données précises sur la marche des éléments chlorés pendant le cours de la digestion et un type physiologique de digestion, pouvant nous permettre d'interpréter les résultats analytiques obtenus avec le suc stomacal des malades, nous avons fait l'étude de la digestion de l'eau distillée, de l'eau et de la viande, chez le chien, et celle du repas d'épreuve d'Erwald (1/4 de litre de thé, 60 grammes de pain) chez l'homme.

Je reproduis ici les schémas représentant la digestion de l'eau distillée chez le chien et la digestion du repas d'épreuve (fig. 21 et 22).

Analyse des principaux résultats. — Le *chlore total* (T) représente, à tout moment de la digestion, la somme du chlore introduit par les aliments et du chlore sécrété.

Lorsqu'on le dose à des heures différentes de la digestion, on trouve qu'il subit des *variations d'une grande régularité.*

Il augmente pendant toute la durée d'une première période, qui dépend surtout de la nature du repas. Elle est d'autant plus rapide que le repas est plus léger : le maximum est atteint d'autant plus vite que le repas est moins important. Quand le repas est solide, dès que le chlore est arrivé à ce maximum, on entre dans une seconde phase où

il suit une marche inverse, c'est-à-dire plus ou moins décroissante.

Le *chlore fixe* (F) (chlore des chlorures fixes) ne peut avoir que deux origines : les aliments seuls ou les aliments et les sécrétions.

La digestion de l'eau distillée chez le chien prouve qu'il est d'origine sécrétoire. En effet, les résultats inscrits sur le schéma montrent un accroissement rapide, non seulement du chlore total, mais aussi du chlore fixe. On remarquera, en outre, que dans cette digestion, il ne se manifeste qu'une faible différence entre le chlore total et le chlore fixe.

Fig. 21. — Digestion de l'eau distillée chez le chien.

Fig. 22. — Digestion normale du repas d'épreuve chez l'homme.

Lorsqu'il s'agit d'un repas composé à la fois d'aliments liquides et solides, les faits relatifs au chlore fixe sont différents (fig. 22). La marche de l'élément se divise, comme pour le chlore total, en deux périodes.

Pendant le cours de la première, alors que le chlore total s'accroît le plus rapidement, le chlore fixe tend vers une certaine limite, autour de laquelle il oscille.

Plus tard, lorsque le chlore total a atteint son maximum et commence à décroître, le chlore fixe s'élève et subit, par suite, une variation inverse à celle du chlore total.

Les variations du chlore fixe sont, en somme, soumises, comme celles du chlore total, à une loi régulière.

Cette loi est telle que la valeur limite de F est toujours normalement dans un rapport simple avec la valeur maxima de T de cette première phase.

Ce rapport est sensiblement $\frac{T}{F} = 3$.

Contrairement à ce qui se passe pour les deux valeurs précédentes (T et F), l'*acide chlorhydrique libre* (H), n'apparaît dans le suc gastrique (d'après des analyses dont les résultats ne peuvent être donnés ici) que d'une manière inconstante et en proportions variables. Ces faits montrent déjà l'insuffisance des méthodes analytiques employées en clinique et n'ayant d'autre base que l'appréciation qualitative ou quantitative du HCl libre.

L'*acide chlorhydrique combiné organique* (C), subit, contrairement au précédent, des variations réguliéres. Le schéma de la figure 22 montre que, pendant le cours d'un repas mixte, ces variations sont sensiblement paralléles à celles du chlore total.

Il est très important de remarquer que cette valeur, presque nulle quand le repas n'est formé que d'eau distillée, devient, dans le repas comprenant des aliments solides, la valeur *prépondérante*.

Chez l'homme, dans les conditions normales, la digestion du repas d'épreuve atteint son acmé sensiblement au bout d'une heure. Il se dégage une certaine quantité de H, mais trés inférieure à C.

Portons maintenant notre attention sur l'*acidité totale* (A) :

Deux faits importants se dégagent des courbes du tableau de la figure 22 :

L'acidité totale est toujours *très supérieure* à H ; elle est, à tous les moments de la digestion, très voisine de la somme (H + C).

En l'absence de preuves directes de l'acidification du liquide par

l'acide chlorhydrique combiné (C), cette concordance serait une forte présomption en faveur de la fonction acide des composés organiques du chlore. Ces combinaisons sont acides au même titre que H lui-même.

Les recherches poursuivies par M. Winter, sur ce point, ont montré que l'acidité totale est due aux facteurs suivants :

1° A l'acide chlorhydrique libre (H) qui, nous le savons, peut faire défaut dans les conditions les plus normales ; 2° à l'acide chlorhydrique combiné aux matières albuminoïdes ou aux substances qui en dérivent ; 3° aux acides organiques ; 4° à une petite proportion de phosphates acides.

L'acide chlorhydrique libre, les acides organiques, les phosphates acides produisent ensemble une valeur qui, à l'état normal, ne représente que la *plus petite partie* de l'acidité totale. La *plus forte* revient à l'*acide chlorhydrique combiné* aux matières albuminoïdes en solution.

Si A = acidité totale, H = acide chlorhydrique libre, C = acide chlorhydrique combiné, on a sensiblement : $A = H + C$ ou $\frac{A - H}{C} = 1$. Ce rapport, que nous appelons α, sera plus grand que 1 chaque fois qu'à côté de H et de C il existera d'autres facteurs acides. Il sera plus petit que 1 lorsque C subira une modification dans sa constitution normale, qui est analogue à celle des chlorhydrates d'acides amidés.

Dans la digestion du repas d'épreuve chez l'homme, α est d'une assez grande constance. Au bout d'une heure, à l'acmé du processus il atteint 0,86.

En résumé, l'estomac est, pendant la digestion, le siège de phénomènes chimiques évoluant d'une *manière régulière*.

Cette évolution se traduit chimiquement par les *variations des éléments chlorés*, parmi lesquels H est, au point de vue quantitatif, de beaucoup le plus faible, tandis qu'au contraire C se présente comme la *valeur la plus importante* à considérer dans l'appréciation du travail utile fourni par l'estomac pour un repas mixte déterminé.

Signification générale de ces données analytiques. — Lorsqu'on exécute

plusieurs analyses de suc gastrique, toutes les conditions relatives au repas d'épreuve et à la durée de la digestion étant identiques, on est frappé de la constance des résultats. Cette constance est aussi remarquable pour T et F que pour H, C et A, et on est porté à en conclure qu'à chacune de ces valeurs correspond une *qualité déterminée* du processus chimique de la digestion.

Nous savons maintenant que F est un élément sécrété, ou, tout au moins, le produit direct d'éléments sécrétés, sous l'influence de la simple excitation produite par l'eau distillée. Mais F ne peut servir de mesure à l'activité fonctionnelle de l'estomac, toutes les données acquises sur cette question s'accordant à faire intervenir dans l'acte digestif des agents multiples.

Et, en effet, pendant le cours de la digestion normale d'un repas mixte, nous avons vu que F ne s'élève pas au-dessus d'une certaine limite. Les composants Na et Cl sont donc utilisés sous une autre forme à l'élaboration des aliments pendant la première période, celle d'activité.

L'analyse des *liquides pathologiques* montre que dans les mêmes conditions d'heure et de repas, F s'élève parfois au-dessus, ou tombe au-dessous de la limite physiologique. Il y a alors respectivement soit une *insuffisance d'utilisation* des éléments chlorurés sécrétés, soit une *sécrétion insuffisante* pour subvenir au travail chimique accompli.

Que les chlorures fixes soient utilisés sous une forme ou sous une autre, leur chlore n'en est pas moins compris dans la somme T.

Le *chlore total* peut donc servir de *mesure* à la *sécrétion chlorurée*. Toutes choses égales d'ailleurs, il constitue une valeur peu variable à l'état physiologique.

Mais ses variations, pour être comparables, même à l'état normal, doivent être obtenues avec un *même repas d'épreuve* ayant séjourné pendant le *même temps* dans l'estomac.

D'après les faits précédemment rapportés, l'utilisation des chlorures fixes se traduit, pendant la digestion, par l'augmentation de l'acide chlorhydrique, soit combiné, soit libre.

La somme (H+C) est donc, dans les conditions où nous opérons, l'expression algébrique du pouvoir de réaction chimique de l'estomac. Cette somme, que nous désignons sous le nom de *chlorhydrie*, n'est autre que la mesure des agents ou des forces chimiques que, pour une excitation donnée, l'organisme peut mettre en jeu pour la *production de HCl utile*.

Cette excitation pouvant être variable, nous y voyons un motif de plus pour adopter un repas d'épreuve connu et invariable.

A l'état normal, dans la somme (H+C), la part importante revient à C. H reste relativement petit.

Il n'en est plus de même dans les cas pathologiques.

D'autre part, chez l'homme sain, après le repas d'Ewald que nous avons adopté, on trouve toujours une certaine quantité de H. Il importe de remarquer que cette quantité est dans un rapport constant avec C.

C'est cette constance de la somme (H+C) et du rapport de H à C qui nous sert de base pour l'appréciation et le classement des liquides pathologiques.

Dans les gastropathies, non seulement (H+C) peut subir des oscillations considérables, mais, en outre, pour une somme donnée, le rapport de H à C peut lui-même présenter de grandes variations.

En dosant C et H, nous avons la mesure à un moment connu de l'intensité des phénomènes digestifs.

Nous faisons ainsi une sorte de dosage indirect des *peptones* (un dosage direct serait impossible). La recherche qualitative de la peptone, de la propeptone et de la syntonine confirme assez fréquemment les données analytiques relatives à C et à (H + C).

Rappelons enfin que le rapport $\left(\frac{A-H}{C}\right)$ des facteurs de l'acidité totale, c'est-à-dire le coefficient α, nous sert à apprécier les *déviations qualitatives* du processus fermentatif normal et sa combinaison avec des fermentations anormales.

§ II. — Technique de l'examen clinique.

1. Divers modes d'examen (Nos 226, 236, 270).

1° *Examen au bout d'une heure.* — Pour faire l'étude du chimisme stomacal chez les malades, on commence par examiner s'il y a, dans l'estomac, du liquide le matin, après le jeûne de la nuit.

S'il y en a, on le retire et on le soumet à l'analyse.

On fait prendre ensuite un repas d'épreuve, qui est extrait au bout d'une heure. On compte le temps à partir du commencement du repas.

Il est clair que la recherche du liquide à jeun est inutile toutes les fois que l'estomac paraît se vider convenablement, et qu'on peut, dans ces conditions, faire faire d'emblée le repas d'épreuve.

Le liquide obtenu est examiné au point de vue de ses qualités physiques ; il est filtré et analysé. Le résidu retenu par le filtre peut servir à l'examen microscopique.

Pratiquement, on se contente de cette analyse, faite au moment où la digestion normale arrive à son apogée. On ajoute à la détermination des valeurs chlorées le rapport α, dont nous avons déjà parlé, et un autre rapport $\frac{T}{F}$ qui, nous nous en souvenons, est sensiblement égal à 3 au bout d'une heure, dans les conditions de la digestion normale. On fait, en outre, la recherche qualitative des acides organiques, des peptones, etc.

Les chiffres obtenus sont comparés avec ceux qui nous ont été fournis par notre étude de la digestion normale du repas d'épreuve.

Mais je n'ai pas tardé à m'apercevoir que l'on compare ainsi, avec les valeurs représentant l'acmé du processus, celles qui correspondent à un moment variable et inconnu de la digestion (voir l'*Introduction*).

A l'état pathologique, en effet, la marche évolutive de la digestion est souvent troublée.

La digestion peut être très courte, elle peut être indéfiniment pro-

longée, et entre ces deux formes extrêmes on observe tous les intermédiaires.

L'examen du carton d'analyse fournit des indices de ces troubles dans l'évacuation gastrique et ces indices acquièrent une grande valeur lorsqu'on les rapproche des signes relevés par les autres méthodes d'examen.

Il est donc généralement facile de reconnaître si l'analyse faite au bout d'une heure répond à un commencement de digestion, à une période voisine de l'acmé ou à une période de déclin.

2° *Examen en série.* — La question des troubles évolutifs était trop importante pour ne pas être étudiée avec précision. Elle nécessite l'emploi de l'*examen en série.*

Cette méthode consiste soit à extraire le liquide gastrique à des jours différents mais rapprochés et à des moments de plus en plus éloignés de l'heure à laquelle le repas d'épreuve a été fait (examen en série interrompue), soit à extraire à plusieurs reprises, à la suite d'un seul et même repas d'épreuve et à des moments de plus en plus éloignés du début du repas, une quantité de liquide suffisante pour pratiquer l'analyse (examen en série continue). Les résultats fournis par ces deux procédés, en apparence si dissemblables, présentent une grande analogie.

2. **Troubles évolutifs** (N°s 227, 236, 245, 270).

Il existe deux grandes classes de troubles évolutifs, suivant qu'il y a accélération ou prolongation de la digestion. L'accélération du processus digestif se traduit par une évacuation plus ou moins hâtive. Parfois, au bout d'une heure, on ne trouve plus dans l'estomac assez de liquide pour pratiquer l'analyse.

Dans d'autres cas, au bout d'une demi-heure environ le processus digestif est déjà arrivé à son acmé, de sorte que le liquide obtenu au bout d'une heure est un liquide de fin de digestion.

Le ralentissement du processus digestif, plus fréquent que l'accélé-

ration, se montre tantôt comme un phénomène de durée limitée qui entraîne seulement un retard plus ou moins marqué de l'évacuation stomacale, tantôt comme un phénomène en quelque sorte indéfini,

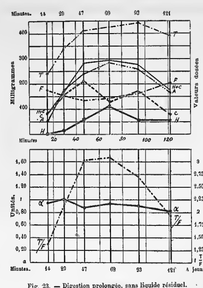


Fig. 23. — Digestion prolongée, sans liquide résiduel.

dont l'évolution ininterrompue s'accuse par la présence de liquide résiduel dans l'estomac le matin à jeun.

Dans la digestion prolongée sans liquide résiduel, la durée du processus peut être telle que l'on retire encore du liquide de l'estomac 120, 130 et 180 minutes après l'ingestion du repas d'épreuve.

Dans la digestion prolongée avec liquide résiduel, l'estomac n'est jamais vide et on y trouve le matin à jeun une quantité variable de liquide. Ce liquide est tantôt hyperchlorurique, tantôt fermentatif.

La marche de la courbe évolutive est tantôt régulière ou monocyclique, tantôt irrégulière ou polycyclique (fig. 23, 24, 25, 26). Ces tableaux doivent être comparés avec le schéma de la digestion normale (p. 110). — Les médecins étrangers, surtout en Allemagne, se sont beaucoup préoccupés dans ces dernières années de l'affaiblissement du *pouvoir*

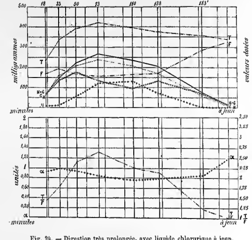


Fig. 24. — Digestion très prolongée, avec liquide chlorurique à jeun.

moteur de l'estomac. Et, en effet, la prolongation des digestions est une des principales sources des troubles dyspeptiques. On a donc imaginé des méthodes plus ou moins ingénieuses pour mesurer la force évacuatrice de l'estomac. L'étude de l'évolution de la digestion dans le temps résout le problème mieux qu'aucune autre et renseigne en même temps sur l'état de la fonction chimique.

En portant mon attention sur les rapports qui existent entre les troubles évolutifs et les déviations des actes chimiques, j'ai vu que les

rapports sont soumis à une loi générale du plus grand intérêt. Elle peut s'énoncer ainsi :

La fonction chimique et sécrétoire est régulatrice de la fonction motrice. A l'état pathologique, comme à l'état normal, l'évacuation gas-

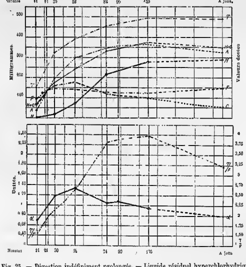


Fig. 25. — Digestion indéfiniment prolongée. — Liquide résiduel hyperchlorhydrique.

trique a lieu pendant la phase de décroissance du processus fermentatif. Quand la digestion est affaiblie et que la phase de décroissance se montre d'une manière précoce, soit parce que les agents de la réaction fermentative font défaut, soit parce que la sécrétion est appauvrie quantitativement, l'évacuation est hâtive. L'estomac semble se débarrasser d'un contenu sur lequel il n'a plus d'action à exercer.

Au contraire, quand l'intensité de la réaction fermentative est

exagérée, que la sécrétion est abondante, l'estomac reste fermé, la digestion est prolongée.

Diverses expériences récentes, notamment celles de Marbaix, semblent établir que la *réceptivité de l'intestin* joue un rôle important dans la prolongation de la digestion. Cet organe paraît lutter contre l'introduction dans le duodénum d'un suc trop abondant et trop acide. en provoquant par voie réflexe la fermeture du pylore.

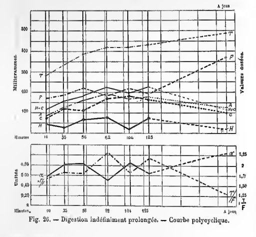


Fig. 26. — Digestion indéfiniment prolongée. — Courbe polycyclique.

Lorsqu'on considère tous les faits pathologiques que l'on peut rencontrer dans la pratique, on trouve des exceptions à cette loi générale. Ces exceptions ont une signification précise.

Pour que la fonction motrice puisse rester subordonnée à la fonction chimique et sécrétoire, il faut que les conditions dans lesquelles elle s'exerce ne soient pas sensiblement anormales. Or, la fonction motrice peut être troublée, d'une part, par l'existence d'un obstacle mécanique dont le principal siège est au niveau du pylore, de l'autre par la faiblesse de la paroi musculaire de l'estomac.

Dans le premier cas, ainsi que nous le verrons bientôt, d'autres signes permettent de reconnaître l'obstacle au cours des matières. Dans le second cas, le résultat paradoxal que l'on obtient en pratiquant des examens en série est le signe le plus caractéristique de l'affaiblissement musculaire.

Ainsi, en cas de digestion affaiblie et de sécrétion peu abondante, l'évacuation stomacale doit être précoce. Lorsqu'elle ne l'est pas, s'il n'y a pas d'obstacle mécanique à l'évacuation, on doit en conclure que la paroi musculaire est affaiblie.

3. **Des liquides résiduels** (N° 270).

A l'état normal l'estomac se vide pendant la nuit. Parfois, cependant, on peut en extraire le matin à jeun une très petite quantité de liquide généralement muqueux et très faiblement acide.

Lorsque le contenu gastrique qu'on obtient dans ces conditions est d'une certaine abondance (au moins 20 à 25 cent. cubes), on peut considérer le fait, surtout s'il est constant et non accidentel, comme ayant une signification pathologique.

J'ai donné le nom de *liquides résiduels* aux liquides obtenus le matin à jeun. J'en distingue deux grandes variétés, suivant qu'ils contiennent ou non des débris alimentaires reconnaissables à l'œil nu. Nous verrons que cette distinction présente une grande importance au point de vue du diagnostic. Les liquides avec débris alimentaires reconnaissables à l'œil nu, placés dans un verre à expérience, laissent déposer une couche plus ou moins épaisse, composée de fragments d'aliments, parmi lesquels on reconnaît parfois des débris de substances ingérées quelques jours ou même plusieurs semaines auparavant.

Les liquides sans débris alimentaires reconnaissables à l'œil nu donnent presque toujours par le repos un culot résiduel formé de fines particules dont la nature ne peut être reconnue que par l'examen microscopique.

Je me suis occupé particulièrement de la constitution chimique

de ces liquides. Ils forment à cet égard deux groupes : les chloruriques ou hyperchloruriques et les peptiques ou fermentatifs.

Dans le premier, les liquides renferment d'abondants chlorures fixes, tandis que l'HCl libre et les composés organiques du chlore sont peu abondants ou même nuls. Les liquides du second groupe se distinguent par l'existence des produits fermentatifs H et C, H étant presque toujours plus élevé que C.

Les liquides chloruriques se rencontrent nécessairement chez les apeptiques, mais ils peuvent aussi exister chez les hypopeptiques et même chez les hyperpeptiques.

Les liquides peptiques ont une composition qui accuse un travail fermentatif tantôt inférieur, tantôt égal, tantôt supérieur à celui des liquides obtenus chez le même malade pendant le cours de la digestion. Ainsi il peut être hyperpeptique, tandis que le liquide digestif est plus ou moins hypopeptique.

La recherche et l'examen des liquides résiduels servent à trancher des questions importantes de diagnostic.

4. **Classement des types chimiques** (Nos 226, 236, 270).

Les premiers travaux publiés sur l'état chimique dans les cas pathologiques n'avaient mis en évidence que deux types : l'hyperacidité ou hyperchlorhydrie, l'hypoacidité ou hypochlorhydrie.

L'emploi du procédé chlorométrique, en faisant intervenir dans les analyses des éléments nouveaux, m'a permis de reconnaître une grande variabilité de types chimiques.

Il fallait en faire un classement.

Les valeurs dosées sont T, chlore total; F, chlore fixe; H, acide chlorhydrique libre; C, acide chlorhydrique combiné; A, acidité totale. Nous considérons, en outre, α et $\frac{T}{F}$. Physiologiquement, ces valeurs ont chacune une signification particulière.

T est l'expression de la *chlorurie*, de la sécrétion chlorée totale; F représente le résidu du chlore non utilisé ou de nouveau utilisable.

$\left.\begin{matrix} H \\ C \end{matrix}\right\}$ est l'expression de la *chlorhydrie*, c'est-à-dire des produits chlorés de la réaction fermentative.

A est l'ensemble des facteurs acides et α le rapport entre ces divers facteurs.

H et C m'ont paru devoir être prises comme point de départ de la classification. On voit, de suite, en effet, que la diminution de ces valeurs et surtout de C indique l'insuffisance du travail utile de l'estomac; qu'au contraire, l'exagération des mêmes valeurs est en rapport avec une réaction stomacale intense.

Le composant (H + C) ou chlorhydrie comprend deux facteurs de signification différente. C'est le seul qui soit en rapport avec la peptonisation normale. Or, à l'état pathologique, H, qui n'est pas élevé dans le suc stomacal physiologique, peut devenir égal ou supérieur à C. Il importe donc de distinguer les cas dans lesquels ces deux valeurs ne conservent pas leurs rapports normaux.

Les altérations des facteurs de l'acidité et l'addition de facteurs nouveaux, anormaux, à la valeur A, seront indiquées par α.

Cela posé, en appelant *pepsie* l'ensemble des actes digestifs, nous rangerons les troubles de ces phénomènes en deux catégories suivant que ces phénomènes seront exagérés ou amoindris.

On a ainsi l'hyperpepsie et l'hypopepsie.

L'hyperpepsie a pour caractère général $\left.\begin{matrix} H \\ C \end{matrix}\right\} +$

Elle présente 3 variétés.

$\left.\begin{matrix} C + \\ H + \end{matrix}\right\}$ hyperpepsie générale.

$\left.\begin{matrix} C + \\ H = ; - \end{matrix}\right\}$ hyperpepsie chloro-organique.

$\left.\begin{matrix} C - \\ H + \end{matrix}\right\}$ hyperpepsie chlorhydrique.

L'hypopepsie est divisée simplement en degrés :

1er degré d'hypopepsie	$A > 100$
2e — —	$A < 100$
3e — —	$A = 0$

J'ai donné le nom d'*apepsie* à ce troisième degré : il n'y a plus de réaction fermentative normale ; la fonction chimique de l'estomac est supprimée d'une manière plus ou moins absolue.

Chacun de ces types peut être simple ou compliqué de productions acides anormales.

Je vais donner ici un exemple de chacun de ces principaux types. On remarquera qu'à l'état pathologique les valeurs dosées dans le suc extrait au bout d'une heure présentent des variations considérables. Nous prenons, cependant, au hasard, des cas observés couramment (1).

Cas d'hyperpepsie générale.

	Chiffres normaux.	Chiffres trouvés.
A	190	353
H	44	120
C	170	219
H + C	214	339
T	321	459
F	107	120
$\frac{A-H}{C}$	0,86	1,06
$\frac{T}{F}$	3	3,82

Liquide assez abondant, renfermant beaucoup de résidus. Peptones abondantes; un peu de syntonine; réaction acétique faible. Cas d'hyperpepsie chlorhydrique (chlorhydrie).

Cas d'hyperpepsie chloro-organique.

A	300
H	41
C	270
H + C	311
T	438
F	127
$\frac{A-H}{C}$	0,95
$\frac{T}{F}$	3,44

Liquide abondant, mal émulsionné. Peptones moyennement abondantes; syntonine assez abondante; réaction acétique dentaire.

Cas d'hyperpepsie chlorhydrique.

A	256
H	168
C	113
H + C	281
T	383
F	102
α	0,77
$\frac{T}{F}$	3,75

Liquide abondant, assez bien émulsionné. Peu de peptones; pas de syntonine; pas de réaction des acides gras.

(1) Les dosages sont exprimés en milligrammes d'HCl et rapportés à 100 cent. cubes de liquide.

Premier degré d'hypopepsie.

A	139
H	0
C	139
H + C	139
T	270
F	131
α	1
$\frac{T}{F}$	2,06

Liquide abondant, mal émulsionné, un peu muqueux. Peu de paptones; pas de réaction des acides gras.

Deuxième degré d'hypopepsie.

A	56
H	0
C	82
H + C	82
T	228
F	146
α	0,68
$\frac{F}{T}$	1,56

Liquide très peu abondant, mal émulsionné, muqueux; pas de peptones; pas de réaction des acides gras.

Troisième degré d'hypopepsie.

A	0
H	0
C	36
H + C	36
T	182
F	146
α	0
$\frac{T}{F}$	1,24

Liquide très peu abondant, muqueux, pas de peptones; pas de réaction des acides gras.

Apepsie absolue.

A	0
H	0
C	0
H + C	0
T	253
F	253
α	0
$\frac{T}{F}$	1

Liquide assez abondant, muqueux, mal émulsionné. Traces de peptones; réaction lactique.

Le dernier cas, dans lequel le liquide gastrique était une pure solution de chlorure de sodium, représente un type rare, le précédent étant, au contraire, fréquent. On remarquera que la réaction y a indiqué, cependant, des traces de peptones.

Tous ces liquides ont été extraits au bout d'une heure. Aucun d'eux ne correspond à l'acmé de la digestion. Et, cependant, les résultats analytiques qu'ils ont fournis donnent des indications très précises.

Dans les cas où l'on détermine à l'aide de l'examen en série les troubles évolutifs, on trouve les principaux cas suivants :

Digestions raccourcies.

Digestions prolongées.

Ces dernières sont simples ou indéfiniment prolongées, avec présence de liquide résiduel.

Dans les digestions raccourcies, il y a lieu de distinguer deux faits

particuliers : *l'hyperpepsie précoce ou d'évolution* et la *fausse apepsie*.

Dans l'hyperpepsie précoce ou d'évolution, le suc stomacal extrait au bout d'une heure se rapproche en apparence du suc normal. C'est un liquide de fin de digestion, généralement peu abondant.

L'examen fait au bout d'une demi-heure met en évidence l'existence de l'hyperpepsie, avec sécrétion appauvrie, type ayant une signification pathologique déterminée.

Dans les digestions prolongées, ne laissant pas de liquide résiduel, l'estomac se vide lentement, mais parvient, cependant, à évacuer son contenu pendant la nuit. Parfois, au bout d'une heure, il n'y a pas d'hyperpepsie chlorhydrique, celle-ci apparaît plus tard pour constituer *l'hyperchlorhydrie tardive*.

Enfin, dans les cas où l'estomac conserve le matin à jeun du suc stomacal, l'hyperchlorhydrie peut avoir pour origine la stase alimentaire ; elle constitue alors *l'hyperchlorhydrie par rétention*.

Les courbes publiées pages 117 et suivantes, sont des exemples de digestion prolongée.

5. **Valeur clinique du chimisme stomacal** (Nos 222, 247).

On voit que les graphiques que nous présentons comme exemples de nos études sur la digestion dans les cas pathologiques mettent en évidence à la fois les déviations quantitatives, qualitatives et évolutives d'une digestion donnée.

Je ne connais pas de méthode d'examen clinique qui fournisse un résultat aussi précis et aussi complet. Nous surprenons l'estomac en plein travail, et nous représentons ce travail sous la forme des variations de l'élément actif le plus important parmi ceux qui y prennent part, et cela depuis le début du processus jusqu'à son déclin.

L'acte à étudier est démasqué dans ses principaux caractères, et la fonction troublée est mesurée, calculée, graphiquement inscrite, quelles que soient les fluctuations qu'elle subisse pendant son évolution dans le temps.

Comment une pareille étude de physiologie pathologique pourrait-

elle être sans valeur pratique ? On est frappé, au contraire, de la haute portée que doit avoir un mode d'examen ayant une telle rigueur scientifique.

Quelle que soit l'importance des troubles des fonctions chimiques et motrices ainsi révélés, les types chimiques et évolutifs ne sauraient être élevés au rang d'entités morbides. Ce sont, ainsi que je l'ai toujours soutenu, de simples éléments sémiotiques.

Les variations du chimisme stomacal fournissent en sémiologie des données analogues à celles que nous font acquérir la perception des modifications des bruits respiratoires ou cardiaques. De même que dans l'étude des maladies des autres viscères, les médecins se sont adressés à l'examen des cadavres, à l'anatomie pathologique, pour apprendre à connaître la signification des signes qu'ils avaient relevés sur le vivant, de même j'ai recherché dans les lésions de la paroi gastrique la cause des altérations de la sécrétion et des troubles de l'évacuation.

Cette méthode est longue, pénible, mais seule capable de donner des résultats dégagés de toute conception spéculative.

J'ai fait voir ainsi que les troubles fonctionnels de l'estomac correspondaient, dans les cas les plus habituels, à des lésions souvent importantes de l'organe. Ces lésions, dont je décrirai bientôt les principales, expliquent les diverses modifications fonctionnelles de l'organe.

Lorsqu'on les connaît, on peut, d'après les résultats de l'analyse et de l'examen approfondi du malade, arriver à faire le diagnostic de la forme anatomo-pathologique de la maladie.

§ III. — Anatomie pathologique

1. Variétés anatomiques des gastrites (Nos 237, 238, 239, 244, 246, 252, 261, 262).

Dans toute une série de publications, j'ai étudié les lésions de la gastrite. J'ai particulièrement décrit les lésions dégénératives des épithéliums glandulaires, les formes, l'évolution et les modes de terminaison de la gastrite chronique.

C'est dans la forme parenchymateuse de la gastrite que se ren-

contrent les lésions dégénératives des épithéliums. J'ai admis *cinq variétés de dégénérescence.*

1° *Dégénérescence vacuolaire.* — Elle peut porter sur l'une ou sur l'autre des variétés de l'épithélium glandulaire. Quand elle intéresse les cellules de bordure, elle transforme ces éléments en sortes de corps spongieux, creusés d'espaces arrondis, sphériques ou elliptiques, de diamètre très variable (fig. 27). Quand elle porte sur les cellules principales, elle acquiert encore un développement plus



Fig. 27. — Gastrite dégénérative. *Degenérescence vacuolaire* des cellules de bordure. Région peptique. La coupe représente toute l'épaisseur de la muqueuse. Grossissement 225 diam.

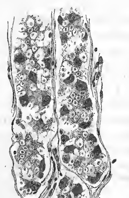


Fig. 28. — Gastrite dégénerative. *Desintégration granuleuse* des éléments glandulaires, préalablement multipliés. Portion d'une coupe de la région peptique. Grossissement 300 diam.

considérable. Les espaces ou vacuoles s'accroissent, tendent à se confondre et finissent par produire l'éclatement du corps protoplasmique. A un dernier degré, il ne subsiste plus que des résidus de cellules qui ressemblent à des cellules-araignées ou à des masses chiffonnées,

sans aucune forme précise. Cette variété de gastrite dégénérative se rencontre dans les maladies infectieuses : rougeole, broncho-pneumonie, fièvre typhoïde.

2° *Désintégration granuleuse.* — Cette dégénérescence transforme le corps des cellules principales en un amas de fines granulations qui entourent un noyau pâle, translucide, bordé d'un espace clair. Les éléments dont le contour devient peu distinct se fusionnent en plaques irréguliéres, riches en noyaux.

Les cellules de bordure également altérées deviennent granuleuses, tendent à s'effriter sur leur bord et perdent la netteté de leur contour.

Finalement les deux espèces d'éléments semblent se résorber sur place aprés s'être flétris et désagrégés (fig. 28).

3° *État épidermoïde.* — C'est une lésion très voisine de la nécrose, dans laquelle tous les éléments glandulaires sont aplatis, comme desséchés et par suite rappellent l'aspect des cellules épidermiques.

4° *État grenu.* — Cette lésion intéresse aussi bien les cellules de bordure que les cellules principales. Les éléments multipliés, pressés les uns contre les autres, diminuent de volume et deviennent très fins, comme granuleux, presque homogènes et prennent plus faiblement les matières colorantes.



Fig. 29. — Portion d'une coupe de la région peptique *État grenu*, atrophique, des cellules principales et de bordure. Grossissement 300 diam.

Plus tard, ils se transforment en corpuscules grisâtres, d'aspect un peu vitreux, irréguliérement arrondis ou anguleux, beaucoup plus petits que les cellules primitives. Les uns renferment encore un noyau fixant les colorants et relativement

volumineux, les autres en sont complètement dépourvus (fig. 29).

5° *État translucide*. — Cette lésion débute aussi par une multiplication et un état grenu des cellules; il est bientôt impossible de distinguer les cellules de bordure des cellules principales. Progressivement ces éléments se transforment en petites plaques granuleuses et plissées, transparentes, renfermant un noyau, puis, finalement, en petits corps translucides, à peine granuleux, sans noyau (fig. 30).

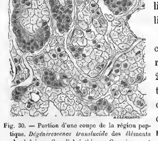


Fig. 30. — Portion d'une coupe de la région peptique. *Dégénérescence translucide* des éléments glandulaires. Cas d'absinthisme. Grossissement 300 diam.

Ces deux dernières dégénérescences sont d'ordre nécrobiotique et sont dues à l'action des liquides alcooliques et particulièrement de l'absinthe.

— J'ai divisé les gastrites chroniques en : 1° gastrite parenchymateuse ou glandulaire; 2° gastrite interstitielle; 3° gastrite mixte. Enfin, j'ai décrit deux modes de terminaison de ces processus : 1° la transformation muqueuse ; 2° l'atrophie.

1° La *gastrite parenchymateuse* ou *glandulaire* est *hyperplasique* ou *dégénérative*. — Hyperplasique, elle intéresse tantôt exclusivement les cellules de bordure ou les cellules principales, tantôt ces deux variétés de cellules simultanément.

Un caractère très particulier de cette forme est la transformation peptique de la région pylorique, si développée dans certains cas qu'il devient impossible de distinguer les coupes histologiques provenant des différentes régions de l'estomac.

La gastrite parenchymateuse hyperplasique évolue en trois phases : la première est caractérisée par l'hypertrophie de la muqueuse, dont les tubes glandulaires, développés en longueur et en largeur, sont bourrés

d'éléments proliférés, déformés par pression réciproque et ayant perdu leur ordination normale (fig. 31).

La deuxième phase commence avec la prolifération du tissu conjonctif qui segmente les tubes et donne bientôt au tissu glandulaire un aspect aréolaire. La muqueuse est encore hypertrophiée, mais à un moindre degré ; la réaction scléreuse commence. Les cellules principales tendent à disparaître, les cellules de bordure persistent et sont généralement altérées. La troisième phase ou phase d'atrophie consiste dans l'envahissement scléreux de toute la muqueuse. Les aréoles diminuent de longueur, deviennent pauvres en éléments. On ne trouve plus, enfin, que des vestiges de glandes représentées par des cellules de bordure avec ou sans noyaux multiples, hypertrophiées ou non, et par des cellules principales en voie d'atrophie.

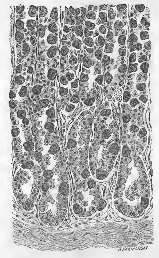


Fig. 31. — *Gastrite parenchymateuse ou glandulaire.* Portion d'une coupe de la région peptique. Grossissement 434 diam.

— La *gastrite parenchymateuse dégénérative* diffère de la précédente par ce fait que les éléments glandulaires sont envahis par l'un des deux derniers processus dégénératifs que j'ai décrits plus haut et que l'on rencontre chez les alcooliques et les absinthiques, l'état grenu et l'état translucide. Les autres formes de dégénérescence appartiennent à la gastrite aiguë. Ici encore le tissu conjonctif ne tarde pas à proliférer, il enserre les tubes en état de nécrobiose, les fragmente,

et, en dernier lieu, tend à se substituer aux parties malades.

2° La *gastrite interstitielle* est caractérisée par la prédominance des lésions du tissu conjonctif qui paraissent primitives et commandent les lésions glandulaires souvent prononcées, mais toujours de nature régressive et dégénérative. La forme subaiguë est caractérisée par une infiltration lymphoïde et leucocytaire plus ou moins généralisée, souvent avec pénétration des leucocytes jusque dans les tubes glandulaires, d'une part, et, de l'autre, jusqu'à la surface de la muqueuse. Les leucocytes peuvent pénétrer dans les éléments propres des glandes et les traverser (fig. 32).

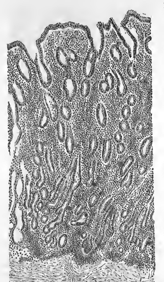


Fig. 32. — *Gastrite interstitielle subaiguë.* Région peptique. Coupe comprenant toute l'épaisseur de la muqueuse. Grossissement 90 diam.

La forme *chronique* ou scléreuse qui succède généralement à la précédente est une sorte de cirrhose stomacale. Les tubes sont séparés les uns des autres par de larges bandes de tissu scléreux ; ils sont peu nombreux, grêles, souvent moniliformes.

Cette variété de gastrite se termine habituellement par atrophie, plus rarement par transformation muqueuse.

3° La gastrite *mixte* ou *totale* est de beaucoup la plus commune. Les altérations portent à la fois sur les épithéliums glandulaires et sur le tissu conjonctif.

Du côté des glandes, l'altération prédominante consiste dans la multiplication des cellules principales.

Le tissu est moins abondant, plus lâche que dans la forme interstitielle; il est, par places, le siège d'amas ou d'infiltrations de cellules lymphoïdes.

Après une période d'état souvent prolongée, la lésion tend vers l'atrophie. Mais elle n'aboutit généralement pas à l'atrophie simple. Beaucoup plus fréquemment, elle conduit à la transformation muqueuse.

4° *Processus terminaux.* — La *transformation muqueuse* a pour point de départ l'appareil muqueux qui, normalement, tapisse toute la surface de l'estomac en s'enfonçant dans les entonnoirs glandulaires jusqu'au collet des glandes. Elle se développe en trois stades successifs.

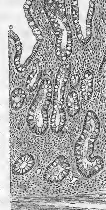


Fig. 33. — *Transformation muqueuse.* Coupe comprenant toute l'épaisseur de la muqueuse. Grossissement 100 diam.

Le premier stade (ou stade de préparation) commence au moment où la gastrite primitive est parvenue à la phase d'atrophie. Les goulots des glandes s'élargissent et sont le siège d'une prolifération cellulaire qui est surtout prononcée au niveau des collets.

Au deuxième stade, de l'épithélium proliféré des collets partent des bourgeons embryonnaires simples ou digités, qui pénètrent dans les cavités des glandes en voie d'atrophie.

Enfin, au stade ultime, les nouvelles glandes ont envahi toute l'épaisseur de la muqueuse et forment un appareil dans lequel le caractère muqueux des éléments épithéliaux s'est accentué au fur et à mesure de son développement.

La transformation muqueuse constitue le mode de terminaison

ordinaire de la gastrite mixte. C'est une sorte d'effort de régénération glandulaire, mais incapable de reproduire les glandes anciennes. Le type auquel il aboutit est sensiblement le même que celui des glandes intestinales (fig. 33).

L'*atrophie gastrique* représente la phase ultime de la plupart des gastrites.

Lorsque l'atrophie est extrême, la muqueuse, réduite à une lame d'un tiers de millimètre à un demi-millimètre d'épaisseur, environ, est dépourvue de plis, complètement lisse. Elle est constituée par une trame conjonctive plus ou moins riche en éléments embryonnaires, dans laquelle on trouve quelques tubes glandulaires courts, offrant le type muqueux ou pylorique, parfois un type indifférent, plus rarement un type peptique avec quelques cellules de bordure. La surface est plane, creusée, de distance en distance, de petits entonnoirs glandulaires et revêtue d'une couche d'épithélium cylindrique bas. Parmi les éléments qui infiltrent la trame conjonctive, on trouve souvent un grand nombre de *corps hyalins* dont la nature est inconnue.

L'atrophie de la muqueuse coïncide le plus souvent avec une atrophie de la paroi musculaire.

2. **Polyadénomes brunnériens** (N[os] 248, 271).

Chez un malade mort de péritonite suraiguë par perforation de la paroi stomacale, j'ai trouvé, sur la face antérieure de l'estomac, au voisinage du cardia, deux ulcères nettement arrondis, cratériformes, dont l'un était perforé.

A l'examen histologique, la muqueuse présentait dans la région de la grosse tubérosité, au niveau et autour des lésions ulcéreuses, un épaississement considérable. Cet épaississement était dû à la production d'un tissu adénomateux dans lequel se trouvaient taillés les ulcères et qui était constitué par des grappes de vésicules arrondies, tapissées d'épithéliums pavimenteux à noyau basal, reproduisant le type des glandes de Brunner. L'adénome

paraissait s'être développé dans la couche profonde de la muqueuse, au niveau de la musculaire muqueuse ; il avait pris l'apparence d'une nappe très étendue en soulevant, d'une part, la couche glandulaire et en repoussant, de l'autre, les tuniques celluleuse, musculaire et séreuse. Le fond de l'ulcère non perforé était formé par une lame fibreuse épaisse, ses bords par la couche adénomateuse évidée en entonnoir. Latéralement, on trouvait au-dessous de cette dernière couche la tunique celluleuse épaissie, la couche musculaire, puis une autre couche cellulo-fibreuse, plus épaisse que la première, qui correspondait au tissu conjonctif sous-péritonéal.

J'ai, dans un autre cas, trouvé une néoformation analogue en voie de transformation cancéreuse, au niveau d'un ulcère ancien de la région pylorique.

Ces deux observations m'ont donc permis de démontrer l'existence d'une variété d'adénome ou de polyadénome gastrique, constituée exactement sur le type des glandes de Brunner. Ce polyadénome semble partir du fond de la muqueuse. De là, il ne tarde pas à perforer la musculaire muqueuse pour atteindre tout son développement dans la couche sous-muqueuse. Il peut siéger en divers points de l'estomac. Quand il se forme au voisinage de la valvule pylorique, on peut admettre qu'il provient d'une hypertrophie envahissante des glandes de Brunner situées sur le versant duodénal de cette valvule. Quand il se développe dans la région du cardia, l'origine en est plus obscure.

MM. Soca et Bensaude, qui en ont observé récemment un cas intéressant, ont confirmé entièrement ma description. Ils pensent que ce type de tumeur a peut-être pour point de départ des glandes de Brunner aberrantes.

§ IV. — Pathologie.

1. Vues générales sur l'étiologie ; importance de la gastrite médicamenteuse (Nos 237, 270, 273, 277).

Les gastrites naissent sous l'influence de causes qui agissent souvent sur un terrain préparé ou prédisposé.

Les causes déterminantes sont de quatre ordres différents qui permettent de classer les gastrites en : 1° gastrites par vices de l'hygiène alimentaire ; 2° gastrites toxiques ; 3° gastrites infectieuses ; 4° gastrites d'origine mécanique.

Parmi toutes ces causes, il en est une sur laquelle j'ai tout particulièrement attiré l'attention, c'est l'*abus des médicaments*. Cet abus produit les effets les plus déplorables. On peut incriminer tous les médicaments, les plus inoffensifs devenant nocifs quand on en continue l'usage d'une façon prolongée.

La gastrite peut avoir pour origine première une intervention médicamenteuse au cours d'une maladie de longue durée. C'est ainsi que l'administration du copahu, du santal, du cubèbe dans la blennorragie, du mercure, de l'iodure, du sirop de Gibert dans la syphilis, du salicylate de soude, de la quinine, de l'antipyrine dans le rhumatisme, etc., etc., ont une action plus ou moins marquée sur l'estomac.

Plus souvent encore, la gastrite médicamenteuse apparaît comme surajoutée à un état gastrique préexistant, né sous l'influence d'autres causes et aggravé par l'usage prolongé des médications les plus diverses. Le nombre des faits de cette espèce est véritablement considérable. Il faut signaler comme particulièrement nuisibles les préparations de colchique, de strychnine, les différents calmants, les purgatifs répétés (drastiques, salins).

L'inflammation gastrique peut encore être due à l'action de certaines substances, qui, introduites par une voie quelconque ou formées dans l'organisme lui-même, sont éliminées par les glandes de l'estomac. L'émétique, les iodures et beaucoup d'autres substances agissent ainsi.

Dans certains cas, l'abus des médicaments est tel qu'il se développe un état d'empoisonnement chronique. Il peut se faire, quand les médicaments sont dépourvus d'effets irritants sur la muqueuse stomacale, que cet empoisonnement général soit le fait prédominant et qu'on doive lui attribuer certains troubles de la fonction chimique.

C'est ce qu'on observe, par exemple, chez les malades qui font un

usage habituel et immodéré de bicarbonate de soude. On peut alors voir se développer une hyperchlorhydrie tellement considérable, que l'acide chlorhydrique libre devient presque le seul facteur de l'acidité totale.

La gastrite médicamenteuse et l'empoisonnement chronique qui succèdent à l'absorption des médicaments doivent être, en outre, considérés comme les principales causes déterminantes des désordres nerveux locaux ou généraux qui viennent si souvent compliquer les gastropathies primitivement simples.

— Dans tous les cas où les malades ont pris pendant assez longtemps des médicaments, l'analyse du suc stomacal fournit une indication particulière dont il faut être prévenu. Le type chimique et fonctionnel réel se trouve masqué par les effets se rapportant à l'effet médicamenteux. Ce type peut être définitif; mais assez souvent, après une période plus ou moins longue d'abstention de toute médication, il se modifie. On voit alors reparaître un type plus simple, directement lié à l'affection primitive, type qui reste absolument invariable, tant que les malades ne reprennent plus de médicaments.

2. Classement des gastropathies (N° 258).

Toutes les maladies de l'estomac se présentent sous des apparences simples ou complexes.

La symptomatologie en est riche en phénomènes nerveux. Aussi les névroses stomacales occupent-elles une place considérable dans tous les traités spéciaux publiés sur la matière. Je pense que ces états nerveux viennent, le plus habituellement, se greffer sur une maladie primitivement simple. De là résulte une assez grande variabilité de formes cliniques, dont le tableau suivant donne un aperçu.

Formes cliniques des gastropathies.

I. États organopathiques.......	Phénomènes objectifs seuls........	Forme latente.	
	Phénomènes objectifs, subjectifs et éloignés, proportionnels..... ..	Dyspepsie simple ou symptomatique.	
	Réaction nerveuse exagérée : dyspepsie nerveuse organopathique.	Symptômes gastriques.	Gastro-névrose organopathique.
		Symptômes nerveux centraux..	f. neurasthénique. f. hypocondriaque. f. psychopathique.
II. Gastro-névroses. (Symptomatiques d'une maladie du système nerveux ou réflexe).......	Névroses : hystérie ; neurasthénie primitive, vésanie, goitre exophtalmique..........	Névroses de la sensibilité. — de la motricité. — des sécrétions. — mixtes ou complexes (crises gastriques).	
	Maladies à lésions : tabes, paralysie générale, maladies de la moelle, de l'encéphale, des nerfs abdominaux, etc......................		
	Gastro-névroses réflexes : maladies du péritoine, grossesse, etc.....		

3. **Description clinique des variétés de gastrite** (N[os] 226, 229, 230, 237, 240, 244, 270).

Dans mes plus récentes publications, j'ai fait une description générale des gastrites d'après le classement précédent, mais avant d'arriver à cette vue d'ensemble, j'en ai étudié les différentes formes, considérées dans leurs rapports, d'une part, avec les variétés du chimisme stomacal, d'autre part, avec les maladies qu'elles compliquent ou qu'elles accompagnent.

— L'*apepsie* est constituée par la suppression en apparence complète de la fonction chimique stomacale. Elle peut se montrer à l'état protopathique, en dehors du cancer.

Chimiquement, elle est caractérisée par la disparition de l'acidité, l'absence d'HCl libre et la grande diminution du chlore combiné. Fait remarquable, il n'existe pas de fermentation acide anormale malgré l'absence complète d'acide chlorhydrique libre.

Le liquide stomacal, une heure après le repas d'épreuve, est généralement peu abondant, difficile à extraire, ce qui paraît tenir à deux causes : la diminution extrême de la sécrétion gastrique et l'évacuation précoce de l'estomac.

Les symptômes de l'apepsie sont variables ; mais ce qu'il faut dire

avant tout, c'est qu'ils sont loin d'égaler en intensité ceux d'affections gastriques en apparence moins graves. Aussi l'apepsie se rencontre-t-elle, assez souvent, chez des malades dont l'état général est tellement satisfaisant qu'on a peine à croire, à un examen superficiel, à une lésion stomacale importante. L'estomac semble se débarrasser rapidement d'une masse alimentaire sur laquelle il n'a pour ainsi dire aucune prise et confier à l'intestin le soin de la transformer. Il est très curieux de constater que les malades, en quelque sorte privés d'estomac, ne présentent aucun trouble grave de la nutrition générale. Il y a peu de dépérissement; quelquefois même l'embonpoint est conservé. Enfin, il n'y a aucun vestige d'anémie.

Quand la santé générale est compromise, c'est qu'il existe un état d'irritabilité gastrique, caractérisé par des douleurs, des vomissements, du dégoût pour les aliments, état se rattachant soit à des écarts de régime, soit à l'usage de médicaments irritants.

— Je ne saurais donner ici un aperçu des descriptions que j'ai faites des variétés hypopeptiques et hyperpeptiques des gastrites. La gastrite hyperpeptique ou glandulaire a été de ma part l'objet d'une étude détaillée qui a porté, au point de vue clinique, sur les formes commune, douloureuse et névropathique.

4. Rapports des gastrites avec différents états pathologiques (Nos 237, 244, 251, 270, 287).

En continuité avec l'estomac, recevant directement les produits d'une chymification imparfaite, l'intestin est presque nécessairement impressionné par les différentes gastropathies.

Le duodénum, par sa situation, est tout particulièrement exposé. La *duodénite* présente une importance d'autant plus grande, qu'elle retentit fort souvent sur les organes voisins, principalement sur le foie et sur le péritoine et qu'elle peut ainsi entraîner la formation d'une sténose sous-pylorique légère sur laquelle j'ai attiré l'attention.

Moins directs sont les rapports de l'*appendicite* avec les affections

stomacales. J'ai cependant constaté que dans cette maladie le type gastrique est habituellement celui de l'hyperpepsie.

Le plus souvent, l'influence des gastropathies sur l'intestin se manifeste par des désordres fonctionnels. La constipation et la diarrhée peuvent s'observer chez les dyspeptiques, mais la seconde est de beaucoup la plus rare, et l'on peut dire que presque toutes les affections stomacales tendent à produire la constipation.

Les troubles intestinaux se développent de préférence dans le cours des gastropathies accompagnées d'hypopepsie plus ou moins intense ou d'apepsie. Il existe, toutefois, une certaine différence à cet égard entre la constipation et la diarrhée. Tandis que cette dernière est assez exceptionnelle chez les hyperpeptiques, la constipation est, au contraire, fréquente chez ces malades et surtout chez ceux du type chlorhydrique.

— Parmi les phénomènes éloignés que les affections gastriques peuvent déterminer, les *troubles cardiaques* ne sont ni les moins intéressants ni les moins utiles à conjurer rapidement. Je ne les ai jamais rencontrés que dans le cas de grande dilatation ou dans les formes tympanitiques des gastrites anciennes. Elles sont souvent la conséquence de la distension produite par avalage d'air (aérophagie simple).

Dans un cas d'*asystolie aiguë d'origine gastrique*, que j'ai plus spécialement étudié, l'origine mécanique des troubles cardiaques était des plus évidentes. Le malade présentait de l'oppression, une légère cyanose, du refroidissement des extrémités, un œdème mou des membres inférieurs, une augmentation de volume du cœur, portant sur le ventricule droit, une tuméfaction du foie, une diminution des urines. L'estomac était tellement distendu par des liquides et des gaz que le diaphragme se trouvait presque immobilisé et le foie et le cœur refoulés. Il existait de plus un bruit bizarre, rappelant le bruit de moulin et probablement dû aux secousses imprimées par le cœur au grand cul-de-sac de l'estomac rempli de gaz et de liquide, sorte de bruit de clapotage déterminé par les contractions cardiaques. Ce

bruit a, en effet, disparu à la suite du lavage de l'estomac, et la répétition du lavage a fait rétrocéder très rapidement l'état asystolique. J'ai rencontré depuis un cas analogue dans lequel le cœur produisait également un bruit de clapotage gastrique.

— Les rapports des gastropathies avec les névroses, et en particulier avec la neurasthénie, ont donné lieu à des discussions.

Depuis les travaux de Beard et de Charcot, la plupart des auteurs modernes admettent l'influence prédominante du système nerveux sur le développement des dyspepsies.

J'ai cru devoir adopter une autre opinion. Par l'étude anatomo-pathologique de l'estomac, j'ai montré que cet organe est d'une vulnérabilité très grande chez l'homme, que le système des glandes gastriques est peut-être, de tous les systèmes organiques, celui que l'on trouve altéré le plus souvent. Les lésions que j'ai décrites ne sont pas des altérations légères, superficielles, mais des lésions considérables, aussi prononcées pour le moins que celles des diverses variétés de cirrhose, par exemple. Il est donc bien difficile de rapporter à un état nerveux primitif, essentiel, des troubles gastriques qui se développent chez des individus atteints de lésions aussi profondes et souvent déjà anciennes quand les phénomènes dyspeptiques font leur apparition.

La filiation des phénomènes me paraît être la suivante : dans la grande majorité des cas, le premier anneau de la chaîne morbide est constitué par une gastrite chronique, née sous l'influence de causes diverses et qu'il faut savoir rechercher. Le second anneau est formé par la dyspepsie qui, tantôt reste pendant longtemps une affection gastrique pure pour revêtir plus tard la forme névrosique, tantôt se montre d'emblée sous l'apparence de la dyspepsie dite neurasthénique.

Cette dernière n'est qu'un mode réactionnel particulier à certains gastropathes dégénérés, prédisposés aux manifestations nerveuses. La participation du système nerveux au tableau morbide est secondaire, consécutive ; elle se produit, lorsque le terrain y est prédisposé, à l'occasion des gastropathies les plus banales.

A côté de ces dyspepsies organopathiques à forme névropathique, il existe de véritables gastro-névroses, c'est-à-dire des manifestations gastriques qui sont réellement la conséquence de diverses affections du système nerveux, de l'hystérie, de l'ataxie, par exemple.

Dans les formes nerveuses des gastropathies, les troubles morbides peuvent affecter, soit les centres de la vie de relation, soit ceux de la vie végétative, soit ces deux espèces de centres simultanément.

Les troubles nerveux qui affectent les centres de la vie végétative sont peu connus. Ils consistent dans une sorte d'affaiblissement général des fonctions qui sont sous la dépendance de ces centres. Il en résulte un état que j'ai désigné du nom de *tropho-asthénie*.

Les symptômes principaux les plus significatifs de cet état sont des troubles profonds de la circulation et de la calorification. Les malades accusent une sensibilité insolite au froid. Ils ont les extrémités froides et légèrement cyanosées. Le thermomètre explique ces particularités. On observe, en effet, un abaissement d'un demi à un degré dans la température centrale. Et celle-ci est non seulement basse, mais encore troublée dans son évolution normale de manière à être *inversée*. Le degré thermique s'abaisse pendant le jour ; il s'élève, au contraire, pendant la nuit. Cette inversion singulière s'accompagne parfois d'oscillations plus grandes qu'à l'état normal. Ces troubles peuvent persister des mois entiers. Lorsqu'ils tendent à disparaître, les oscillations thermiques deviennent moins accentuées, l'inversion ne se montre plus chaque jour et elle tend à disparaître au fur et à mesure que la température remonte. Cependant, on peut la voir persister, au moins certains jours, avec une température normale.

Le pouls des malades est généralement faible, dépressible, tantôt ralenti, tantôt accéléré. Dans un assez grand nombre de cas, on relève une sorte de tachycardie de position : le moindre mouvement produit une accélération de 20 à 30 pulsations par minute.

5. Sténose pylorique et sous-pylorique (prétendue maladie de Reichmann)
(Nos 267, 269, 270, 272, 273, 274, 275).

« Tout individu ayant dans l'estomac, d'une façon non passagère mais durable, après le jeûne de la nuit, un liquide résiduel souillé de débris alimentaires reconnaissables, est atteint de sténose pylorique ou sous-pylorique. »

Tel est le principe que j'ai formulé et qui me paraît actuellement parfaitement établi. Sous le nom de gastrosuccorrhée, Reichmann avait décrit un syndrome consistant dans la présence le matin à jeun, après un lavage pratiqué la veille au soir et une diète absolue gardée pendant la nuit, de liquide résiduel acide ayant les caractères et les propriétés du suc gastrique. En France, MM. Bouveret et Devic avaient voulu ériger ce syndrome en entité morbide sous le nom d'hypersécrétion protopathique ou maladie de Reichmann. L'étude des observations de ces auteurs qui manquent de la sanction anatomique, celle de l'observation avec autopsie de M. Mathieu, bien qu'elle ne fût pas convenablement interprétée par son auteur, m'amenèrent à penser que la prétendue maladie de Reichmann n'était autre que la sténose incomplète pylorique ou sous-pylorique.

Et de fait, toutes les fois qu'après avoir constaté le syndrome en question, j'ai pu, grâce à l'autopsie ou à l'intervention chirurgicale, me rendre compte directement de l'état anatomique de l'estomac, le diagnostic de sténose a été confirmé.

Bientôt, je fis la remarque que la sténose est suffisamment caractérisée lorsqu'on trouve d'une manière permanente du liquide à jeun, souillé de débris alimentaires ; que certains sténosés, dont les glandes gastriques sont atrophiées, n'ont plus de liquide résiduel le matin après la pratique du lavage du soir. J'ai donc recommandé, au point de vue de la recherche de la sténose, de s'inquiéter uniquement des caractères du liquide résiduel, et j'ai formulé le principe énoncé plus haut.

A côté des cas dans lesquels on retire le matin à jeun de l'estomac

un liquide chargé de résidus alimentaires, il en est d'autres qui ne donnent, en dehors de l'état de crise, qu'une quantité assez restreinte de liquide résiduel ne laissant déposer par le repos qu'une très faible quantité de résidus microscopiques. Lorsque ce liquide est régulièrement coloré par de la bile, les autopsies montrent que ces faits relèvent de sténoses légères portant ordinairement non pas sur le pylore, mais sur un point quelconque du trajet du duodénum. Il s'agit alors de sténoses sous-pyloriques.

Enfin certains malades présentent d'une manière passagère, parfois assez durable, une petite quantité de liquide résiduel, chlorhydrique, dépourvue de débris alimentaires et ne renfermant pas de bile.

La digestion est prolongée et l'estomac continue à sécréter un peu de liquide après avoir évacué tout son contenu alimentaire.

Ces faits rares sont les seuls qui doivent être rangés dans la *gastrosuccorrhée*.

Ces données étant acquises, j'ai distingué trois degrés principaux de sténose : la sténose serrée, la sténose moyenne, la sténose légère.

1° La *sténose serrée* appartient presque exclusivement à l'histoire des affections néoplasiques. Le diagnostic en est facile quand, l'estomac étant tolérant, les vomissements rares, espacés, les signes de rétention gastrique prennent de grands développements.

L'estomac se dilate alors considérablement et peut occuper la plus grande partie de la cavité abdominale, les ondulations péristaltiques font rarement défaut, le liquide extrait le matin à jeun est abondant, chargé de débris alimentaires reconnaissables à l'œil nu, en voie de fermentation, contenant souvent aussi une certaine quantité de sang altéré. Il n'est pas rare dans ces cas de retirer par la sonde des aliments ingérés depuis plusieurs jours, notamment des pépins de fruits. Si l'on fait un grand nettoyage de l'estomac le soir avec un nombre suffisant de litres d'eau, jusqu'à ce que le liquide ressorte clair, on peut le plus souvent retirer encore le lendemain à jeun une certaine quantité de liquide résiduel et même des débris alimentaires qui étaient restés pendant le lavage adhérents au mucus.

La sténose serrée est d'un diagnostic difficile quand l'estomac est intolérant, ce qui correspond généralement à une marche rapide de l'affection. L'estomac est alors petit et les signes de rétention disparaissent lorsqu'ils avaient existé à un certain moment, ou bien ne se produisent pas lorsque, ce qui est plus rare, l'intolérance gastrique est contemporaine du développement de la sténose. On comprend que dans ce dernier cas, s'il n'existe pas de tumeur pylorique, on puisse bien soupçonner l'existence d'une sténose, mais non en faire le diagnostic rigoureux.

2° La *sténose moyenne* est la variété la plus commune. C'est ici qu'intervient plus particulièrement le principe énoncé au début de ce chapitre. En effet, il importe de savoir que dans la sténose de moyenne intensité les dimensions de l'estomac peuvent être très variables et que dans quelques cas elles sont réduites. L'exploration de l'estomac à jeun et l'extraction d'un liquide renfermant des débris alimentaires reconnaissables à l'œil nu jouent donc ici un rôle prédominant. L'analyse chimique des liquides résiduels a aussi dans certains cas une importance diagnostique considérable. Elle montre l'existence de fermentations anormales, accusées par l'élévation d'α et décèle, parfois, ce que j'ai désigné sous le nom d'hyperpepsie ou d'hyperchlorhydrie par rétention. Ce dernier phénomène est un bon signe d'obstacle à l'évacuation.

3° Lorsque la sténose est légère, elle se reconnaît encore aux caractères du liquide résiduel.

C'est alors un liquide clair, peu abondant (30 à 50^{cc}), acide, renfermant de l'HCl en proportion notable, dépourvu de résidus alimentaires grossiers, mais présentant presque toujours des débris d'aliments reconnaissables au microscope. Dans quelques cas on trouve du liquide le matin à jeun après le lavage du soir. Ce degré de sténose est parfois difficile à distinguer de la gastrosuccorrhée vraie.

Au point de vue pratique, cette difficulté n'est pas importante, l'intervention chirurgicale n'étant indiquée que dans les cas où l'on trouve d'une manière régulière le matin à jeun un liquide d'une cer-

taine abondance, renfermant des débris d'aliments nettement reconnaissables, même à l'œil nu.

6. Formes diverses de la maladie du corset (Nos 253, 270).

Parmi les déformations thoraciques et les déplacements viscéraux d'ordre mécanique, ce sont ceux que l'on rencontre chez la femme comme conséquence du port du corset qui présentent la plus grande fréquence.

D'après les faits que j'ai observés, je rattache à trois variétés les déformations de cette origine.

Première variété. — Constriction sus-hépatique ou sous-mammaire. C'est la plus commune, la seule que l'on trouve décrite avec quelques détails dans les auteurs. Elle se caractérise par un enfoncement qui s'étend de la cinquième à la huitième ou neuvième côte.

Les dernières côtes sont parfois déjetées en dehors. La conséquence de cette variété de déformation est la ptose et le refoulement des organes.

Deuxième variété. — Constriction hépatique. — Ici l'anneau constricteur porte en plein foie. Il n'y a pas de déformation bien appréciable de la cage thoracique, mais seulement un peu d'évasement de la base par un léger déjettement en dehors des deux dernières côtes. Il résulte de cette déformation une constriction des organes qui sont comme passés à la filière, allongés, déformés sans être nécessairement ptosés.

Troisième variété. — Constriction sous-hépatique. — La constriction a lieu au niveau des dernières côtes et du bord inférieur du foie ou même au défaut de la taille. Il en résulte un refoulement par en haut des viscères de la partie thoracique de la cavité abdominale et à sa suite de la gêne de la respiration, de l'arythmie et des palpitations. La gêne thoracique est dans ces conditions le phénomène prédominant. Cette variété, qui n'avait pas encore été décrite, devient plus fréquente depuis que la mode est de porter des corsets à taille longue, étranglant

le ventre entre les fausses côtes et le bassin et lui faisant prendre la forme d'un sablier.

7. **Forme anémique du cancer de l'estomac** (N° 288).

J'ai proposé de désigner du nom de *forme anémique* une forme clinique du cancer de l'estomac, remarquable par l'absence de signes objectifs ou subjectifs de cancer, et par la conservation d'un certain embonpoint. Toute la symptomatologie se réduit à une anémie intense et à un chimisme gastrique particulier.

L'état du sang est assez spécial pour faciliter beaucoup le diagnostic précoce de l'affection.

Le nombre des globules rouges est très diminué et peut descendre à un million et au-dessous. Ces éléments présentent des altérations profondes et des déformations analogues à celles que l'on rencontre dans toutes les anémies prononcées. Il y a fréquemment des pseudo-parasites (voir p. 74).

Le contenu du sang en hémoglobine diminue à mesure que la déglobulisation fait des progrès. La valeur globulaire est le plus souvent inférieure à 1 ; elle ne dépasse guère la normale, même quand l'anémie est extrême.

Les globules blancs sont dans certains cas, mais non dans tous, augmentés de nombre. Cette augmentation porte plus particulièrement sur les deux variétés de mononucléaires. Souvent ces éléments se présentent sous des formes un peu anormales, constituées par une hypertrophie de quelques-uns d'entre eux.

Les hématoblastes sont nombreux. Le sang se coagule normalement, le caillot se rétracte et laisse exsuder un sérum abondant.

Ces caractères du sang permettent de rejeter l'hypothèse d'anémie pernicieuse protopathique, affection s'accompagnant d'une grande diminution des hématoblastes.

Parmi les anémies symptomatiques, l'anémie consécutive à l'ulcère est celle qui peut être le plus souvent confondue avec l'anémie cancéreuse.

Mais l'ulcère, à moins de fortes hémorragies répétées, qui ne peuvent passer inaperçues, ne produit pas une anémie aussi intense et aussi durable, sans tendance à la réparation. Seul, le cancer peut amener en dehors de toute perte de sang, les hématoblastes restant nombreux et le caillot rétractile, un trouble aussi profond et aussi persistant de la sanguification.

Quand, en outre de cet état du sang, on trouve le chimisme habituel dans le cancer (hypopepsie avec fermentation anormale et le plus souvent lactique), on peut faire un diagnostic ferme en l'absence de toute tumeur appréciable.

Un de mes malades, atteint de cette forme de cancer, a été opéré. Le diagnostic était exact et aujourd'hui, après une résection partielle de l'estomac, pratiquée il y a déjà près de trois ans, il est dans un état de santé florissant.

8. **De l'aérophagie** (N° 280).

Bien que j'aie fait un assez grand nombre de leçons sur les gastro-névroses, mes publications sur ce sujet sont limitées. Elles ont trait à la gastralgie, aux vomissements nerveux, aux crises gastriques et à l'aérophagie. Je n'analyserai ici que le travail se rapportant à ce dernier et intéressant phénomène.

On n'avait guère décrit que l'aérophagie des hystériques, lorsque je fis remarquer que la déglutition exagérée d'air est un fait d'une grande fréquence. Il existe d'ailleurs diverses variétés bien distinctes d'aérophagie.

Tantôt les malades sont des avaleurs d'air simple, non éructants ; tantôt ils sont des névropathes éructants.

Les simples avaleurs d'air, tympanisés, non éructants, sont très nombreux et me paraissent avoir échappé à l'attention des médecins.

Ils peuvent être névropathes, mais généralement ce sont des dyspeptiques simples et le plus souvent des ventripotents.

Pourquoi ces ventripotents avalent-ils de l'air, qui non seulement distend l'estomac, mais aussi les intestins ? Il est difficile de le dire.

Peut-être le phénomène est-il sous la dépendance de conditions statiques liées à la gastrophorie? Toujours est-il que la distension gazeuse de l'abdomen détermine une gêne dans le jeu du diaphragme. et constitue une des principales causes des troubles cardiaques engendrés par les états dyspeptiques.

Ce genre d'aérophagie est donc très intéressant à connaître au point de vue pratique. La plupart des malades qui en sont atteints finissent par être considérés comme cardiaques et traités comme tels, alors qu'en réalité leur affection cardiaque est d'origine purement mécanique.

Les aérophages éructants sont des névropathes atteints de phénomènes spasmodiques de diverses origines. Ce ne sont pas tous des hystériques. Quelques-uns sont neurasthéniques et hypocondriaques.

Les phénomènes spasmodiques qui donnent naissance aux éructations sont variables. Il ne s'agit pas toujours de déglutition d'air atmosphérique rejeté après avoir pénétré dans l'estomac ou simplement dans l'œsophage, mais parfois de rejet spasmodique .de l'air expiré.

Parmi les aérophages, les uns sont tympanisés, au moins au niveau de l'estomac ; ce sont ceux qui avalent de l'air et l'emmagasinent dans l'intervalle de leurs crises d'éructation ; les autres, au contraire, ont une sorte de contracture des muscles abdominaux et rendent avec bruit de l'air avalé ou simplement de l'air provenant de l'expiration pulmonaire.

§ V. — Maladies de l'intestin.

1. Épidémie de gastro-entérite ulcéreuse (N° 82).

Le siège de Paris a donné lieu, non seulement à du scorbut (voir p. 85), mais à d'autres affections d'origine famélique. La plus grave s'est présentée sous la forme d'une épidémie de gastro-entérite dont j'ai décrit les caractères particuliers.

Tandis que le scorbut a atteint de préférence les hommes, la

gastro-entérite, qui a régné en même temps que cette dernière affection, a sévi surtout sur le sexe féminin. Dans un certain nombre d'observations, on a noté quelques symptômes de scorbut secondaire, tels que pétéchies, ecchymoses et plus rarement hémorragies dans le tissu cellulaire sous-cutané et dans les muscles. Tous les malades ont succombé, soit à la pneumonie hypostatique, soit à l'adynamie. Les principales lésions ont été les suivantes : 1° une gastrite catarrhale subaiguë, entée souvent sur un catarrhe chronique ; dans un cas, cette gastrite est devenue phlegmoneuse ; 2° une entérite simple ou avec ecchymoses dans l'intestin grêle, et ulcéreuse et pseudo-membraneuse dans le gros intestin, particulièrement dans ses dernières portions, lésion qui dans un cas s'est terminée par une perforation.

2. **De la syphilis de l'intestin**, *en collaboration avec le* Dr P. Tissier (N° 216).

A l'époque où ce mémoire a été écrit, on ne trouvait guère signalée qu'incidemment la syphilis de l'intestin dans les ouvrages de syphilographie.

En utilisant la plupart des faits connus et une observation personnelle, nous avons pu indiquer les principaux caractères anatomiques et cliniques de cette grave localisation.

La syphilis frappe de préférence la portion terminale de l'intestin grêle et le gros intestin. Elle s'y localise souvent au niveau des organes lymphoïdes (plaques de Peyer ou follicules clos). Elle se traduit par une infiltration cellulaire intense, par des lésions vasculaires très accusées et par la production d'ulcérations à bords épaissis, à fond lardacé, occupé par une masse jaunâtre, puriforme. Toutes les tuniques de l'intestin participent au processus morbide. La séreuse est souvent dépolie, épaissie, recouverte de fausses membranes. Dans un certain nombre de cas, lorsque le processus est déjà ancien, on observe, à côté de lésions en voie d'évolution, à côté de syphilomes ulcérés, des cicatrices fibreuses, rétractées, rayonnées, et qui, tout en n'étant pas spéciales à la syphilis, n'en constituent pas moins un bon caractère distinctif.

La malade dont nous avons rapporté l'observation était une femme âgée de trente-deux ans, entrée à l'hôpital avec les signes d'une fièvre typhoïde grave. Cependant, on ne relevait chez elle ni épistaxis initiale, ni râles de bronchite, ni taches rosées, ni tuméfaction de la rate et il existait, sur différents points du corps, une éruption typique de syphilides papulo-squameuses. Dix mois auparavant, cette femme avait eu une hémiplégie droite qui disparut au bout de deux mois.

La malade succomba cinq jours après son entrée à l'hôpital et, à l'autopsie, on trouva dans le cæcum plusieurs ulcérations dont la plus grande, située au-dessus du cæcum à la limite du côlon ascendant, mesurait 15 millimètres de longueur, deux érosions superficielles transversales, dans le côlon transverse, deux ulcérations peu profondes, circulaires, à bords indurés, d'environ 1 centimètre de diamètre. Il existait, en outre, plusieurs cicatrices transversales d'anciennes ulcérations dans le côlon ascendant.

A l'examen histologique, on trouva surtout une infiltration cellulaire qui avait envahi toutes les tuniques intestinales, depuis la muqueuse jusqu'à la séreuse. Les vaisseaux étaient oblitérés par des thromboses ou par des cellules endothéliales desquamées et atteints à la fois d'endartérite et de périartérite. On constata dans les parties superficielles de la muqueuse des *cellules géantes* à noyaux multiples, groupées ou isolées et contenues dans des espaces, dont les uns semblaient être la lumière de vaisseaux sanguins, les autres, de simples lacunes lymphatiques. Cette observation constitue donc un exemple rare, mais incontestable, de syphilis ulcéreuse de l'intestin. Elle a d'ailleurs été considérée comme telle par les syphilographes les plus autorisés et se trouve reproduite dans la plupart des ouvrages classiques. Elle montre qu'à côté de la typhose syphilitique essentielle de M. Fournier, il existe une typhose syphilitique, symptomatique de lésions ulcéreuses de l'intestin, typhose appartenant à un stade plus éloigné de l'accident initial, et d'un pronostic plus sombre puisque la mort peut en être le dénouement.

§ VI. — Maladies du foie.

1. **Cirrhose hypertrophique** (N[os] 61, 98, 112, 121, 179).

L'histoire de la cirrhose s'est enrichie, au moment où ont paru ces travaux, d'un certain nombre de faits nouveaux. Ceux-ci ont montré que cette affection chronique du foie est plus complexe qu'on ne l'avait cru tout d'abord.

A côté de la cirrhose commune, vulgaire, atrophique, il existe une forme d'hépatite interstitielle qui, dès le début et jusqu'à la fin de la maladie, détermine une hypertrophie de l'organe.

Déjà Requin avait appelé l'attention sur l'hypertrophie du foie dans la cirrhose, lorsque M. Paul Olivier fit paraître un travail intéressant sur cette question. Depuis lors on a reconnu que cette cirrhose hypertrophique elle-même pouvait présenter diverses variétés. Celle que j'ai décrite est une forme très particulière ne s'accompagnant pas d'ictère. Elle est indépendante de toute altération des canaux biliaires, et par conséquent distincte des faits rassemblés par Hanot dans sa thèse, faits qui ont établi l'existence d'une cirrhose hypertrophique avec ictère, liée à l'inflammation chronique des canalicules biliaires. J'ai fait connaître, dès 1875, un cas important, se rattachant à cette dernière variété.

Enfin, il existe encore d'autres formes de cirrhose hypertrophique et, notamment, une sorte d'hépatite interstitielle avec infiltration graisseuse des cellules hépatiques sur laquelle j'ai, l'un des premiers, sinon le premier, attiré l'attention.

— Dans la cirrhose hypertrophique sans ictère, qui fait l'objet du Mémoire de 1874 (112), on note une tuméfaction énorme et chronique du foie avec péritonite partielle et absence d'ascite. Cette affection, à marche lente, d'une durée relativement longue, s'est révélée dans les deux cas que j'ai décrits par des symptômes et des complications fort

analogues. La lésion du foie présentait des caractères spéciaux qui justifieraient la dénomination d'*hépatite interstitielle diffuse, généralisée*.

L'examen microscopique a révélé les particularités suivantes : 1° disparition presque complète de la forme lobulaire; 2° épaississement diffus, non systématique, du tissu conjonctif extra et intra-lobulaire; 3° modification profonde dans la distribution vasculaire intra-acineuse, et, en général, impossibilité de reconnaître la veine centrale du lobule : le tissu cellulaire irrégulièrement épaissi comprime certains vaisseaux et laisse les autres libres, d'où dilatation plus ou moins grande du réseau capillaire intra-acineux; 4° conservation parfaite des cellules hépatiques qui ne sont ni pigmentées ni graisseuses : toutefois, dans les points où le tissu intralobulaire a le plus d'épaisseur, les acini sont divisés en quelques îlots ou groupes cellulaires dans lesquels un certain nombre de cellules sont atrophiées; 5° intégrité des canaux biliaires.

Les malades n'avaient eu ni accidents syphilitiques, ni fièvre intermittente, ils n'étaient pas non plus des buveurs avérés, de telle sorte que l'étiologie de cette maladie est restée obscure.

— La cirrhose hypertrophique avec ictère diffère de la forme précédente par l'existence d'une lésion des canaux biliaires que M. Cornil avait antérieurement signalée dans diverses formes de cirrhose, et qui est décrite en détail dans l'observation que j'ai rapportée en 1875 (121). Elle s'en distingue encore par l'envahissement progressif des acini, par du tissu conjonctif embryonnaire qui en réduit un grand nombre à un petit groupe de cellules centrales; enfin par une marche plus rapide que dans l'hypertrophie sans ictère, bien que la durée de son évolution soit néanmoins beaucoup plus longue que celle de la cirrhose commune.

— Dans le mémoire de 1874, qui vient d'être cité, j'ai signalé l'existence d'une cirrhose hypertrophique graisseuse qui a fait depuis l'objet de divers travaux. J'ai étudié de nouveau cette question en 1882, avec mon interne, M. Giraudeau (179), dans une note où nous avons fait ressortir, à l'occasion de quatre observations avec autopsie, cer-

taines particularités cliniques et anatomiques encore peu connues de cette manifestation protéiforme de la tuberculose ou de l'alcoolisme.

— Pour compléter ces renseignements sur les formes de cirrhose dont je me suis occupé, je noterai encore que, dans la forme syphilitique, les principales travées fibreuses suivent la distribution des lymphatiques intrahépatiques, dont le diamètre est souvent remarquablement élargi (voir Thèse de Galliard-Lacombe, 1880). Cette sorte de périlymphangite, qui n'avait pas encore été signalée, est constituée par des tractus fibreux, plus organisés que ceux des cirrhoses non spécifiques, parcourant le foie à la façon de rubans et contenant dans leur épaisseur de petites gommes microscopiques (112).

2. De l'ictère infectieux chronique splénomégalique (N° 288).

J'ai décrit sous ce nom une variété d'ictère chronique à marche paroxystique.

Au moment des paroxysmes, la coloration des téguments s'exagère, les urines sont franchement ictériques et donnent la réaction de Gmelin. Puis bientôt, après trois à dix jours, la réaction des urines devient hémaphéique. Enfin, un ou deux jours plus tard, l'urine ne contient plus que de l'urobiline. Le sérum sanguin donne la réaction de Gmelin. Les garde-robes peuvent être passagérement et plus ou moins décolorées; souvent, au contraire, elles restent bilieuses.

Dans l'intervalle des accès, la coloration ictérique des téguments diminue notablement, mais sans jamais disparaître complètement; les urines sont urobiliques, parfois elles contiennent des pigments modifiés, mais elles ne donnent pas la réaction de Gmelin, tandis que dans le sérum sanguin cette réaction persiste, plus ou moins intense, mais toujours nette.

Les selles sont colorées, parfois foncées, bronzées, bilieuses, ou d'un brun roux, riches en urobiline.

Cet ictère s'accompagne d'une hypertrophie du foie et de la rate. La tuméfaction du foie est toujours *modérée*, mais subit des

variations. L'organe reste lisse, non déformé, de consistance normale, non granuleux.

La rate, au contraire, est toujours hypertrophiée d'une façon notable et relativement beaucoup plus que le foie. Elle est dure, presque ligneuse et conserve son volume et sa consistance, même pendant les périodes d'accalmie. On peut dire qu'elle est, en quelque sorte, la signature de la maladie.

Il n'y a pas de troubles marqués de la circulation abdominale.

On constate dans tous les cas une anémie prononcée, le plus souvent du 3e degré.

La durée de l'affection est longue, pour ainsi dire indéfinie. Malgré l'anémie, la nutrition reste bonne, les forces sont conservées et les malades peuvent vaquer à leurs occupations.

Il s'agit là d'un type morbide très différent de tous ceux qui ont été décrits jusqu'ici.

L'affection se rapproche par plus d'un trait de la cirrhose hypertrophique biliaire, mais elle s'en distingue par le faible degré de la tuméfaction du foie, par le rôle effacé que tient cette tuméfaction dans le tableau clinique, ainsi que par la marche lente et la durée beaucoup plus prolongée de la maladie.

QUATRIÈME PARTIE

Système nerveux

---

§ 1. — Anatomie.

Tissu interstitiel des parties blanches des centres nerveux, *en collaboration* avec le Dr Magnan (N° 10) **et même sujet** (N° 36).

Avant d'entreprendre des recherches sur les lésions anatomiques de l'encéphale, nous avons pensé, M. Magnan et moi, qu'il était utile d'étudier le tissu interstitiel des centres nerveux. Dans le travail que nous avons fait en commun (10), nous avons démontré l'existence, dans toutes les parties blanches de l'encéphale, aux différents âges, d'un tissu conjonctif spécial, séparant les éléments nerveux et jouant un rôle pathologique important, particulièrement dans les diverses inflammations et dans les néoplasies. Ce tissu, déjà décrit par Virchow et Deiters, n'avait pas encore été signalé dans les travaux français.

Il est constitué par de petits éléments cellulaires dont le noyau se colore facilement par le carmin et par une substance granuleuse ou fibrillaire ; sa disposition générale est la même dans toutes les parties blanches de l'encéphale.

— Peu de temps après, dans ma thèse inaugurale (36), j'ai complété cette description, en faisant voir que les éléments cellulaires du tissu interstitiel de l'encéphale présentent une quantité variable de prolongements multiples très fins, et qu'ils sont réunis par une substance fibrillaire dessinant une sorte de réseau.

§ II. — Recherches expérimentales de physiologie pathologique.

1. Encéphalite expérimentale (N° 36).

Le mode de production du pus dans l'encéphale a été étudié à l'aide d'expériences sur les animaux.

MM. I. Poumeau et Bouchard (*Du rôle de l'inflammation dans le ramollissement cérébral*. Thèse de M. I. Poumeau, Paris, 1866) avaient entrepris quelques recherches de ce genre sur des lapins. Ils irritaient le tissu nerveux en introduisant une cheville de bois dans l'épaisseur du cerveau ou en cautérisant les membranes avec du caustique de Vienne et du chlorure de zinc.

Mes expériences ont consisté à enfoncer, par une petite ouverture faite au crâne (chiens et cochons d'Inde), un trocart à hydrocèle dans l'encéphale, et à faire pénétrer dans le tissu nerveux, à l'aide d'un stylet, de l'iode métallique, du bromure de potassium ou de la poudre de cantharides.

Ces études ont surtout montré la part capitale que prend la prolifération des éléments du tissu conjonctif dans la constitution des lésions inflammatoires. Les éléments de la névroglie se gonflent, leurs noyaux se multiplient et de nouveaux éléments se forment. A la périphérie des abcès apparaissent des couches multiples d'éléments fusiformes, constituant une paroi (membrane pyogénique) qui sépare la collection purulente des éléments nerveux voisins.

Au début de la suppuration, les éléments nerveux proprement dits ne sont pas notablement altérés; plus tard ils subissent une désorganisation et se détruisent, mais on retrouve encore dans les abcès récents quelques cellules nerveuses modifiées au milieu des éléments du pus.

2. Hémorragies rachidiennes (N° 85).

Dans des expériences faites avec le concours de Carville, nous avons déterminé chez des chiens des hémorragies des méninges en traver-

sant les enveloppes de la moelle à l'aide d'une aiguille. Nous avons montré ainsi que la déchirure de la dure-mère, au niveau d'une veine intrarachidienne, peut produire à la fois les trois variétés anatomiques des hémorragies méningées, particularité que l'on retrouve dans plusieurs observations. Le sang épanché dans les méninges spinales peut se porter jusque dans la cavité cranienne, et ce fait, connu déjà par Morgagni, est également noté dans quelques observations cliniques.

3. Des lésions médullaires provoquées par les altérations des nerfs

(Nos 92, 93, 94, 105, 106, 114).

J'ai entrepris diverses expériences dans le double but de rechercher l'influence des lésions nerveuses sur la nutrition des tissus, et de déterminer la pathogénie des altérations de la moelle consécutives aux lésions des nerfs.

Dans une première série de faits, j'ai arraché le nerf sciatique à des lapins qui ont été sacrifiés deux mois environ après l'opération ; dans d'autres expériences, j'ai laissé survivre les animaux plus longtemps. Puis j'ai fait, chez des chats, l'arrachement de la racine antérieure de la deuxième paire cervicale, et, chez des lapins, celui du facial.

Dans une autre série d'expériences, je me suis borné à réséquer une partie assez grande du sciatique. Enfin, j'ai soumis ce nerf à divers genres d'irritation, soit en le contusionnant entre les mors d'une pince, soit en le cautérisant avec du bromure de potassium ou de la nicotine.

Dans tous ces cas, chez les animaux sacrifiés ou morts à la suite de ces opérations, j'ai fait l'examen histologique des nerfs lésés, de la moelle et des méninges.

Les principaux résultats obtenus sont les suivants :

L'arrachement du nerf sciatique détermine une myélite traumatique qui s'étend à toute la partie de la région lombo-sacrée, donnant naissance au sciatique. Il se forme une sorte de cicatrice au niveau du

trajet intramédullaire des racines postérieures, plus rarement des antérieures, et en même temps toute la moitié correspondante de la moelle s'atrophie. L'atrophie porte particulièrement sur les cellules nerveuses. Ces lésions sont limitées aux origines du sciatique chez les animaux sacrifiés au bout de deux mois.

Chez un certain nombre de ceux qu'on laisse vivre, ces premières lésions sont suivies d'une sorte de myélite diffuse siégeant particulièrement dans l'axe gris, et déterminant la dégénérescence et l'atrophie d'un nombre variable de cellules multipolaires. Cette myélite secondaire, à marche envahissante, se révèle chez quelques animaux par une paralysie progressive, avec atrophie et contracture des muscles.

Dans d'autres cas, l'arrachement d'un nerf (chat : arrachement de la racine antérieure du deuxième nerf cervical) est suivi au bout de quelques jours d'une myélite aiguë généralisée.

Les simples résections nerveuses ne produisent habituellement, ainsi que l'a montré Vulpian, qu'une atrophie notable de la moelle, limitée à la région des origines du sciatique. Mais dans quelques cas on voit survenir, comme dans les cas d'arrachement, soit une myélite aiguë rapidement mortelle, soit une irritation chronique à marche progressive, portant particulièrement sur la substance grise et ayant une tendance à se généraliser aux deux moitiés latérales de la moelle.

Enfin, dans les expériences qui ont consisté à produire une irritation du nerf, on a développé à coup sûr une phlegmasie médullaire, dans laquelle les lésions s'étendaient, non seulement à la substance grise, mais aussi à la blanche.

Dans ces diverses expériences, les bouts centraux des nerfs réséqués ou irrités ont été trouvés lésés ; les méninges spinales, dans les cas de myélite, ont presque toujours aussi présenté des altérations et particulièrement une pachyméningite hémorragique, caractérisée par la transformation du tissu cellulo-adipeux qui double normalement la dure-mère en une sorte de tissu embryonnaire extrêmement vasculaire, parsemé de petits foyers hémorragiques.

L'étude du bout central des nerfs réséqués ou irrités a fait voir que

l'inflammation se propage à la moelle et aux méninges par l'intermédiaire du tissu conjonctif du nerf, et souvent aussi par une altération ascendante d'une partie des tubes nerveux eux-mêmes. Dans quelques-uns de ces tubes, on trouve le cylindre-axe gonflé et moniliforme, tandis que les cellules qui le doublent se multiplient et que la myéline disparaît.

Ces expériences ont servi à élucider certains points importants de la pathologie humaine, et en particulier la pathogénie des myélites secondaires, celle des paralysies ou amyotrophies dites réflexes, et enfin le mode de production de certains troubles trophiques.

On a fait remarquer qu'elles avaient été faites à une époque (1873 à 1875) où l'on ne prenait aucune précaution pour se mettre à l'abri des phénomènes dus à l'infection. L'objection ne manque pas de valeur. Ces expériences n'en sont pas moins au nombre de celles qui ont le plus contribué à établir le mode de retentissement des lésions nerveuses périphériques sur les centres.

§ III. — Anatomie pathologique et pathologie.

1. **Lésions des nerfs et de la moelle dans les amputations anciennes** (N° 126). **Même sujet,** *en collaboration* avec le Dr Gilbert (N° 188).

Ces travaux complètent les recherches expérimentales précédentes. Mes premières études (126) remontent à 1875-76; elles ont été faites sur les nerfs d'un moignon datant de cinq ans et sur un autre datant de vingt-quatre ans.

Elles ont montré que quelques-uns des nerfs sectionnés par l'amputation s'hypertrophient. Cette hypertrophie est due en partie à une hyperplasie du tissu conjonctif extra et intrafasciculaire, en partie à la production de petits faisceaux de tubes nerveux, presque tous dépourvus de myéline. Ces faisceaux de nouveaux éléments m'ont paru, à cette époque, venir prendre la place d'un nombre variable de tubes anciens dégénérés.

Les nouveaux tubes produits sont plus développés au bout de

vingt-quatre ans, qu'au bout de cinq ans, mais ils restent encore presque tous plus petits que les tubes normaux.

L'examen de la moelle se rapportant à l'amputation du poignet datant de cinq ans a montré une atrophie centrale, analogue à celle décrite par Vulpian et par Dickinson. Il existait, en outre, quelques lésions de nature irritative, non seulement du côté de l'amputation, mais aussi du côté opposé, fait intéressant à rapprocher des cas dans lesquels on a observé, chez les amputés, des symptômes de myélite.

Les altérations siégeaient au niveau de la huitième paire cervicale et de la première paire dorsale : d'où l'on peut conclure que ces deux paires nerveuses sont particulièrement destinées à l'innervation de la main.

— Plus tard, dans le travail fait en collaboration avec M. Gilbert, il a été reconnu que l'état des nerfs des moignons est variable, ainsi que la constitution des névromes qui les terminent.

Quelques-uns de ces névromes sont riches en faisceaux de tubes nerveux de nouvelle formation qui, en cherchant à se frayer une voie, se replient sur eux-mêmes et remontent dans le bout central du nerf coupé.

C'est ainsi que s'expliquent très probablement l'hypertrophie de certains nerfs des moignons, et la présence de nombreux faisceaux de tubes de nouvelle formation, signalés dans mes premières observations.

Cette hypertrophie des nerfs coupés porte, dans une étendue variable, sur la portion de nerf située au-dessus du névrome terminal.

2. Lésions trophiques consécutives aux blessures des nerfs (Nos 86, 87, 141).

J'ai rapporté plusieurs observations intéressantes de névrite traumatique ayant occasionné divers troubles trophiques. La plus importante est celle d'un malade qui reçut en mars 1871 une blessure grave et compliquée de la jambe. Cette blessure lésa un certain nombre de nerfs, et au bout de huit mois, dans le but d'extraire des

esquilles osseuses, on fit une opération dans laquelle plusieurs nerfs ont pu également être intéressés. Cependant, vers la fin de l'année 1873, le malade commença à se lever et à marcher et, en juin 1874 seulement, survinrent des troubles trophiques multiples, accompagnés d'une élévation énorme et persistante de la température du membre.

En m'appuyant sur les expériences précédemment signalées touchant la propagation des irritations des nerfs dans les parties centrales de la moelle, j'ai cru devoir rattacher cette élévation de la température à une modification secondaire de ce centre nerveux. J'ai d'ailleurs fait voir que l'altération de la moelle, admise déjà en pareil cas par Brown-Séquard et par Vulpian, peut expliquer également d'autres troubles trophiques, notamment les atrophies de muscles indépendants des troncs nerveux directement lésés.

3. **Myélite aiguë apoplectiforme** (Nos 103, 104).

Deux observations soigneusement étudiées de myélite aiguë centrale et diffuse m'ont donné l'occasion de mieux faire connaître cette maladie décrite par Mannkopf (1886) et Engelken (1867), et d'en préciser surtout les caractères anatomiques.

On trouve dans cette affection plusieurs lésions inflammatoires ;

1° Une méningite diffuse d'intensité variable, pouvant facilement passer inaperçue lorsqu'elle n'est pas très accentuée ;

2° Des altérations diffuses de la substance blanche ;

3° Un nombre plus ou moins grand de foyers rubanés dans les divers faisceaux de la moelle ;

4° Une inflammation diffuse de la substance grise. C'est la lésion anatomique la plus importante.

Cette lésion peut se développer d'emblée dans la substance grise, mais elle paraît être plus souvent encore la conséquence d'une inflammation d'abord limitée en un point quelconque des méninges, des racines ou de la moelle elle-même.

Au point de vue de l'anatomie pathologique générale, cette variété

de myélite constitue un bel exemple d'inflammation hyperplasique ou néoplasique. Rien n'y manque : troubles circulatoires, exsudats, néoplasie cellulaire, dégénérescence des divers éléments.

La néoplasie se fait aux dépens du tissu interstitiel, tandis que les dégénérescences envahissent les éléments propres, parenchymateux.

Parmi les altérations de ces éléments, j'ai étudié particulièrement le gonflement des cylindres axiles, déjà signalé dans diverses formes de myélite par Engelken, Frommann, Charcot, Müller, M. Joffroy. Cette modification, qui existe assez fréquemment dans les lésions médullaires, est extrêmement accusée dans la myélite aiguë ; elle doit être considérée comme le premier stade d'une dégénérescence destructive.

Il faut en rapprocher la tuméfaction des cellules nerveuses, considérée avec raison par Charcot comme de nature irritative.

Le plus souvent, surtout lorsque la myélite n'a pas été très rapidement mortelle, les cellules nerveuses sont dégénérées, et les dégénérescences comprennent trois types distincts : 1° dégénérescence pigmentaire ; 2° dégénérescence vitreuse (colloïde) ; 3° dégénérescence vésiculeuse ou vitro-vésiculeuse.

La maladie dite myélite centrale aiguë diffuse détermine rapidement, comme l'a fait observer Charcot, des troubles trophiques considérables, particulièrement dans les muscles et dans les reins. Dans une de mes observations, les reins contenaient des abcès miliaires analogues à ceux du « rein chirurgical » des Anglais, et au centre de chacun des petits abcès existait une colonie de bactéries. Ce détail peut être regardé comme la première indication relative au processus qui a été décrit beaucoup plus tard sous le nom d'infection rénale ascendante. Il m'a suscité, à cette époque (1874), la réflexion suivante : la myélite paraissait, dans ce cas, avoir agi en facilitant la fermentation putride de l'urine et, par suite, la formation d'abcès d'origine probablement bactérienne.

La symptomatologie de cette forme de myélite est décrite en détail, et de l'analyse des symptômes découle ce fait que la sensibilité peut

persister ou n'être que très faiblement atteinte, malgré des lésions très étendues de la substance grise. Un de mes malades était syphilitique et j'ai pensé que la *syphilis* pouvait avoir été la cause de l'affection méningo-médullaire. Depuis, un grand nombre d'auteurs ont placé cette forme grave de myélite dans le cadre des manifestations spinales de la syphilis.

4. Myélite consécutive aux tubercules de la moelle épinière (N° 91).

On vient de voir que la myélite aiguë était parfois consécutive à une lésion limitée de la moelle. Dans l'observation, dont il est ici question, l'inflammation de la moelle consécutive à la production d'une masse tuberculeuse n'a pas revêtu la forme diffuse généralisée, elle est restée circonscrite à un segment de l'organe.

Tandis que les tubercules du cerveau acquièrent souvent un grand volume sans déterminer aucun symptôme, ceux de la moelle ne peuvent, on le conçoit, atteindre un certain développement sans se révéler par des phénomènes importants.

Dans une première période (période de compression), la maladie a été caractérisée par une paralysie incomplète progressive, puis dans une seconde (période de myélite) par la paralysie complète de la motilité et de la sensibilité, la paralysie de la vessie, les troubles trophiques du côté des reins, des membres inférieurs, de l'intestin, de la peau.

Les muscles des membres inférieurs et des parois abdominales étaient très altérés, mais la coïncidence de la tuberculose miliaire aiguë et de la myélite a rendu l'interprétation de ces lésions un peu obscure, la tuberculose miliaire, ainsi que nous l'avons montré ailleurs, pouvant être la cause de troubles trophiques musculaires au même titre que les grandes pyrexies infectieuses.

Contrairement à la loi de Louis, ce tubercule de la moelle a été la première manifestation dela tuberculose. On sait aujourd'hui que cette exception constitue la règle en ce qui toucheles tubercules des centres nerveux.

5. **Méningite cérébro-spinale tuberculeuse** (N° 45).

Les auteurs qui ont décrit la méningite tuberculeuse n'avaient pas signalé de lésions dans les méninges spinales, lorsque je fis connaître à la Société de biologie deux cas recueillis chez l'adulte, dans lesquels il existait du côté de la moelle des lésions analogues à celles qui ont été décrites depuis longtemps dans l'encéphale.

Les granulations tuberculeuses siégeaient autour des vaisseaux de la pie-mère et étaient entourées d'exsudats séro-fibrineux ou purulents ayant le même aspect que ceux des méninges cérébrales.

Ces lésions spinales expliquaient un certain nombre de symptômes, tels que les douleurs rachidiennes, la parésie des membres supérieurs ou inférieurs, l'hyperesthésie étendue à un grand nombre de points de la surface du corps, la contracture des membres.

Dans ces deux cas la production de tubercules dans les méninges s'était accompagnée d'une éruption de même nature dans différents viscères; elle constituait une manifestation de la tuberculose généralisée aiguë.

A la même époque, M. Magnan et Liouville ont recueilli, chacun de son côté, des cas analogues, qu'ils ont également fait connaître à la *Société de biologie*.

Depuis, j'ai observé d'autres faits du même genre. Parmi ceux-ci, il en est un qui prouve que les méninges spinales peuvent s'enflammer dans le cours de la méningite cérébrale tuberculeuse, sans qu'on puisse reconnaître l'existence de tubercules autour de la moelle. (Voir à ce sujet la thèse de M. Le Boutellier : *De la méningite spinale tuberculeuse*. Paris, 1872).

6. **Hémorragies intrarachidiennes** (N° 85).

Cette monographie, dans laquelle j'ai cherché à réunir toutes les observations éparses dans la science, comprend deux parties distinctes : 1° hémorragies méningées; 2° hémorragie de la moelle ou hématomyélie.

En groupant la plupart des faits publiés, et en en faisant l'analyse détaillée, j'ai pu tracer une description nouvelle des différentes affections comprises sous cette double dénomination.

J'ai tout d'abord fait l'étude de l'hématorachis qui comprend des cas d'hémorragie spontanée ou protopathique, et des faits d'hémorragies secondaires, liées à des affections très diverses, telles que ruptures vasculaires, traumatismes, maladies des centres nerveux, maladies de l'abdomen, maladies générales, empoisonnements, etc.

L'épanchement de sang se fait, soit en dehors des méninges (hémorragie extraméningée), soit entre la dure-mère et l'arachnoïde (intraméningée), soit sous l'arachnoïde (sous-arachnoïdienne). Dans la plupart des cas, ces lésions ne se révèlent par aucun symptôme particulier, et elles constituent de simples trouvailles d'autopsie.

A l'hématorachis proprement dit est rattachée l'histoire encore fort courte de la pachyméningite hémorragique spinale, laquelle est interne lorsque les néomembranes sont étalées à la surface interne de la dure-mère ; externe, lorsque les produits inflammatoires siègent entre les parois osseuses et la face externe de la dure-mère.

Ces lésions, dont la symptomatologie est encore presque inconnue, sont analogues à celles de la pachyméningite cérébrale et liées, comme elles, à la paralysie générale, à l'aliénation mentale, à l'alcoolisme chronique.

— Dans la seconde partie de ce mémoire, j'ai fait un examen critique de tous les cas publiés comme exemple d'hémorragie médullaire non traumatique, et j'ai montré que, dans tous, l'extravasation sanguine était liée à un travail phlegmasique aigu ou chronique.

Les affections de la moelle qui se compliquent le plus souvent d'hémorragie sont la myélite centrale aiguë ou subaiguë, la myélite partielle ou à foyer limité, la myélite diffuse périépendymaire ou atrophique.

Les symptômes varient nécessairement suivant que l'hémorragie est liée à l'une ou à l'autre de ces affections, et, à cet égard, il faut distinguer au moins deux formes d'hématomyélie : 1° la forme aiguë

ou subaiguë ; 2° la forme lente ou chronique. La première rappelle complètement la myélite centrale aiguë ; quant à l'autre, les caractères en sont nécessairement très variables.

Depuis que ce travail a été fait (1872), on a publié un certain nombre de cas probants d'hématomyélie primitive, non traumatique.

7. Effets variables de la compression de la moelle (Nos 8, 122).

Au nombre des affections apoplectiformes de la moelle pouvant faire croire à une hémorragie médullaire, on doit compter la compression subite de la moelle par luxation pathologique de l'axis.

J'en ai publié deux cas. Dans la première observation (enfant tuberculeux de huit ans), la mort paraît avoir été subite. Dans l'autre cas, concernant une femme de vingt-sept ans, l'affection a simulé une hématomyélie.

La malade avait été atteinte brusquement d'hémiplégie droite dix-huit mois avant le moment où je l'ai observée. Cette paralysie avait presque entièrement disparu, et, cependant, j'ai trouvé la moelle atrophiée, profondément altérée et privée de la presque totalité des éléments nerveux dans l'étendue de prés de 1 centimètre en hauteur.

Une destruction presque complète de la moelle, pourvu qu'elle soit trés limitée en hauteur, peut donc être suivie d'une guérison presque complète. Ce fait intéressant avait déjà été signalé par Charcot et Michaud à propos d'une observation analogue.

8. Atrophie musculaire progressive (Nos 46, 123, 150).

La maladie décrite par Cruveilhier, Aran et Duchenne, sous le nom d'atrophie musculaire progressive, avait été tout d'abord considérée comme une maladie des muscles. Cruveilhier, en faisant connaître l'atrophie des racines antérieures, avait émis l'opinion, en 1836, qu'on trouverait dans la substance grise de la moelle épinière l'origine probable de cette altération. Plus tard, Luys (1860), à l'occasion d'un fait

observé par M. Hérard, a vu que les cellules nerveuses de la région de la moelle correspondant aux muscles malades avaient disparu en partie, tandis que d'autres étaient atrophiées et remplies de granulations pigmentaires. Ce résultat important était incomplet, la moelle n'ayant pas été examinée à l'aide de coupes méthodiques, qui seules auraient pu permettre de considérer la lésion comme localisée à la substance grise; de plus, l'observation clinique était fort écourtée, au point que Duchenne a pu mettre en doute l'exactitude du diagnostic. Aucun des autres cas connus d'atrophie musculaire dans lesquels l'examen microscopique de la moelle avait été fait, ne répondait à la forme simple décrite par les auteurs français; il restait donc à préciser la lésion correspondant à cette forme protopathique.

Le malade dont j'ai rapporté l'observation présentait le type le plus net et le plus achevé de cette maladie dégagée de toute complication. Les pièces anatomiques, dont j'ai fait l'examen, avec l'aide de Vulpian, m'ont fourni l'occasion de présenter une description complète et nouvelle des lésions des muscles, de la moelle et des phréniques.

Du côté des muscles, l'altération principale consiste en une atrophie simple des faisceaux primitifs avec conservation de la striation et multiplication des cellules musculaires. C'est une lésion analogue à celle qui succède à la section des nerfs.

Dans la moelle, la substance grise seule est malade, et l'altération porte principalement sur les cellules des cornes antérieures. L'atrophie des racines spinales correspond aux régions altérées des centres gris, et dans les phréniques, les seuls nerfs périphériques qui aient été examinés dans ce cas, un grand nombre de tubes sont atrophiés et dégénérés. D'autre part, le sympathique, mis en cause par quelques auteurs, est exempt d'altérations.

Le type morbide en question se rattache donc à une maladie de l'axe gris médullaire d'origine irritative, à marche lentement progressive.

— L'article du *Dictionnaire encyclopédique* (123) constitue une véritable monographie dans laquelle j'ai cherché, en m'appuyant sur les

travaux français, à classer les principales observations sous la dénomination qui leur convient.

9. **Forme bulbaire de l'ataxie locomotrice progressive** (N° 125).

Charcot et M. Pierret ont montré que dans l'ataxie locomotrice progressive la propagation des lésions des cordons postérieurs jusqu'aux cornes antérieures de la moelle, propagation qui se fait très probablement le long des fibres radiculaires, détermine de l'amyotrophie. Dans le cas actuel, il s'est produit une complication de ce genre, et la lésion centrale secondaire a revêtu la forme d'une myélite subaiguë. C'est déjà un point intéressant; mais le fait nouveau, révélé par l'observation qui fait la base de ce travail, consiste dans l'extension des lésions médullaires de l'ataxie locomotrice jusque dans le bulbe.

Les lésions bulbaires étaient en rapport avec diverses sensations douloureuses éprouvées par le malade dans les parties innervées par le trijumeau. Elles étaient caractérisées par une sclérose portant sur la partie postérieure du bulbe et localisée en certains points, soit : 1° dans le faisceau longitudinal de la colonne des nerfs mixtes, en dehors du spinal, ce qui dépose en faveur des connexions de ce faisceau avec les cordons postérieurs de la moelle ; et 2° dans les parties les plus externes des masses grises latérales, en dehors du tubercule cendré et dans le voisinage du corps restiforme, c'est-à-dire dans la région occupée par la racine ascendante du trijumeau.

Ce fait pathologique établit que la racine ascendante de la cinquième paire se trouve située sur le prolongement du système blanc postérieur de la moelle.

Le moteur oculaire commun présentait, dans ce cas, une teinte gris jaunâtre correspondant à l'atrophie d'un certain nombre de tubes et à l'épaississement du tissu interstitiel. Cette observation où se trouvent décrites pour la première fois les altérations du bulbe est donc aussi la première où l'on ait signalé une névrite périphérique.

10. Manifestations spinales de la blennorragie, *en collaboration avec* M. Parmentier (N° 212).

Dans ces vingt dernières années, le domaine de la blennorragie s'est considérablement enrichi. Cependant, une classe d'accidents avait été laissée dans l'oubli : à part la sciatique, on n'avait pas signalé de troubles nerveux.

Après avoir recueilli, avec mon interne, M. Parmentier, deux observations de rhumatisme blennorragique où les accidents spinaux ont joué le principal rôle, nous avons pu trouver d'autres documents puisés à diverses sources et tracer le tableau des manifestations spinales de l'infection gonococcique.

C'est d'ordinaire au milieu d'accidents articulaires que les phénomènes nerveux apparaissent, subissant en même temps qu'eux des périodes de recrudescence et d'apaisement.

L'absence de toute autre cause que la blennorragie, l'association des accidents nerveux avec les autres manifestations du rhumatisme, la simultanéité dans les poussées articulaires et dans l'exacerbation des phénomènes nerveux, enfin, dans un cas, la réapparition de ces derniers coïncidant avec une nouvelle infection urétrale, sont des motifs suffisants pour écarter toute idée de complication fortuite.

Les accidents nerveux sont caractérisés par des troubles de la sensibilité et de la motilité diversement associés. Ils portent sur le segment inférieur du corps et ne s'étendent jamais aux membres supérieurs. Ils se groupent différemment suivant les cas.

Tantôt les troubles de la sensibilité dominent : névralgie sciatique, crurale, douleurs en ceinture, douleurs à la percussion des apophyses épineuses, fourmillements, engourdissement, hyperesthésie ou anesthésie par plaques, dysesthésie. Ces phénomènes sont associés à un léger degré de parésie musculaire.

Tantôt les troubles de la sensibilité et les troubles de la motilité sont développés au même degré : troubles intenses de la sensibilité, douleurs fulgurantes, hyperesthésie excessive, affaiblissement muscu-

laire, exagération des réflexes, trépidations épileptoïdes, spasmes, tremblement non volitionnel.

Tantôt enfin, les troubles de la motilité attirent pour ainsi dire seuls l'attention : paraplégie à des degrés divers.

Chez les deux malades que nous avons suivis, il y avait une atrophie considérable des masses musculaires, atrophie que dissimulait en partie un développement exagéré du tissu adipeux.

L'origine des accidents nerveux, en l'absence de données nécroscopiques, est d'une détermination difficile. On peut invoquer une congestion de la moelle ou une méningo-myélite intéressant, dans une étendue plus ou moins grande, le système postérieur ou latéro-postérieur de la moelle. Il convient, en outre, de tenir compte, dans la genèse des phénomènes douloureux, d'un état d'irritation des racines des nerfs dans leur trajet à travers les enveloppes de la moelle, et de la possibilité de la compression de ces racines par des arthrites vertébrales.

Enfin, il est possible que les nerfs soient frappés au même titre que l'axe spinal et que la sciatique soit liée à une véritable névrite.

Depuis la publication de ce travail, les accidents spinaux sont rangés parmi les localisations exceptionnelles de l'infection blennorragique et de nouvelles observations sont venues confirmer celles que nous avons fait connaître.

11. **Encéphalite** (Nos 36, 95).

Les remarquables travaux qui ont paru, environ de 1855 à 1865, sur la pathogénie des maladies cérébrales ont démontré que la plupart des altérations, autrefois considérées comme relevant de l'inflammation, étaient dues en réalité à des troubles de la circulation.

Ils ont surtout établi que l'encéphalite, telle que la comprenaient Lallemand et Bouillaud, est le résultat d'obstructions artérielles.

Quelle part devait-on alors réserver à l'inflammation dans la pathologie cérébrale ?

J'ai cherché, en 1868, dans ma thèse inaugurale, à résoudre cette

question à l'aide de faits nouveaux et d'expériences sur les animaux.

L'étude du tissu interstitiel de l'encéphale, déjà signalée (p. 156), m'a servi de point de départ anatomique pour diviser les lésions inflammatoires de l'encéphale en : 1° encéphalite parenchymateuse ; 2° encéphalite interstitielle.

Cette dernière comprend : *a*, l'encéphalite suppurative ; *b*, l'encéphalite hyperplasique : *c*, l'encéphalite sclérosique.

Le mode de production du pus dans l'encéphale a été étudié à l'aide d'expériences sur les animaux (voir p. 157).

L'*encéphalite hyperplasique* (subaiguë) est limitée ou diffuse; cette dernière forme accompagne les lésions des méninges. Limitée et primitive, elle constitue une lésion extrêmement rare dont je n'ai pu fournir que trois exemples. On en peut conclure que la suppuration du tissu cérébral, l'abcès du cerveau, est pour ainsi dire la seule forme anatomique sous laquelle se présente l'inflammation aiguë, dite spontanée, de l'encéphale. Cette inflammation étant souvent la conséquence d'un traumatisme, les recherches modernes prouvent donc que le tissu cérébral a peu de tendance à s'enflammer d'une manière aiguë ou subaiguë sous l'influence des causes communes. Presque toujours les lésions inflammatoires de l'encéphale sont symptomatiques ou consécutives aux inflammations des parties voisines : os, méninges, tumeurs, foyers de ramollissement ou d'hémorragie.

Toutefois l'*encéphalite sclérosique* ou chronique est assez souvent primitive, du moins en apparence. Elle paraît être la forme la plus commune de l'inflammation du cerveau.

Le plus habituellement elle offre les mêmes caractères que la sclérose de la moelle.

On en distingue deux formes : 1° la sclérose à foyers disséminés, circonscrits (en plaques); 2° la sclérose lobaire et à foyers diffus.

La première s'accompagne presque toujours d'une altération scléreuse de la moelle, connue depuis les travaux de Vulpian et Charcot sous le nom de sclérose en plaques. La seconde, au contraire, est une

maladie limitée à l'encéphale et ne s'étendant même qu'à une portion de cet organe.

Dans la dernière partie se trouve décrite l'*encéphalite chronique secondaire* ou consécutive, c'est-à-dire celle qui survient à la suite des infarctus, des hémorragies, des tumeurs et des plaies. A l'aide d'un grand nombre d'observations, j'ai mis surtout en relief les différentes phases du travail de réparation, ou mieux de cicatrisation des foyers de ramollissement et d'hémorragie.

Le tissu conjonctif est le point de départ de la formation cicatricielle, et le tissu nouveau qui forme en se développant des kystes, des aréoles, des tractus, en présente toujours les caractères.

Les éléments cellulaires de la névroglie se multiplient, la substance intercellulaire devient fibreuse, de nouveaux vaisseaux apparaissent, et ainsi se trouve constituée une cicatrice analogue à celle qui se développe dans les autres organes.

Ces recherches montrent surtout le rôle de la suractivité nutritive et formative des éléments figurés sous l'influence de l'irritation inflammatoire. Ce phénomène a pour point de départ les éléments de la névroglie. Aussi la plupart des formes d'encéphalite se rattachent-elles à l'histoire générale des inflammations interstitielles.

— Plus tard, dans une note spéciale, j'ai complété les études précédemment signalées sur l'encéphalite cicatricielle par la description d'une cicatrice celluleuse, consécutive à une hémorragie datant de neuf mois (95).

Le tissu nouveau était composé de fibrilles et de cellules plates volumineuses, à prolongements multiples et très longs. Il était assez analogue au tissu conjonctif normal, tel qu'il a été décrit par M. Ranvier, et rappelait les caractères du tissu cellulaire sous-arachnoïdien.

12. **Hémorragie cérébrale** (Nos 29, 30).

En 1866, MM. Charcot et Bouchard ont démontré que la production de l'hémorragie cérébrale est due à la rupture de petits ané-

vrysmes développés sur les artères de l'encéphale. J'ai, l'un des premiers, vérifié ce fait nouveau et important.

13. De la thrombose du tronc basilaire comme cause de mort rapide (N° 37).

Le ramollissement cérébral par oblitération artérielle est une affection dont la forme la plus aiguë a une durée de plusieurs jours. Trois observations rapportées dans ce mémoire prouvent que dans le cas où l'oblitération a pour siège le tronc basilaire, la mort survient rapidement, soit de vingt à trente heures après le début des accidents, et avant qu'aucune des parties de l'encéphale n'ait eu le temps de se ramollir.

Les symptômes consistent, dans ces cas, en une attaque brusque, apoplectiforme : les malades tombent rapidement dans un coma complet avec résolution des membres et mouvements convulsifs. Dans un cas, on a noté une pâleur extrême de la face. La respiration s'embarrasse rapidement; le pouls devient petit, les battements du cœur tumultueux, et la mort paraît avoir lieu par asphyxie.

Cette terminaison rapide est due à l'ischémie presque instantanée de la protubérance de la partie supérieure du bulbe et quelquefois du cervelet, lorsque la coagulation sanguine se prolonge jusque dans les artères cérébelleuses. Les recherches de M. Duret ont fourni l'explication anatomique de ce fait, en établissant l'indépendance des diverses circonscriptions vasculaires du tronc basilaire et de ses rameaux efférents.

La lésion artérielle a consisté en une artérite très aiguë, portant à la fois sur les trois tuniques ; elle revêtait une forme anatomique que quelques auteurs ont rattachée à la syphilis.

Vulpian, en injectant des grains de tabac dans le tronc basilaire chez le chien, a vu également survenir une mort rapide, et depuis que l'attention a été attirée sur ces faits, de nouvelles observations sont venues s'ajouter à celles que j'ai publiées.

14. **Ramollissement cérébral** (Nos 1, 2, 48).

Nous savons depuis assez longtemps que le ramollissement cérébral est la conséquence d'oblitérations artérielles. A l'époque où j'étais interne (1864-1868), il était encore intéressant d'en fournir des preuves anatomiques. Plusieurs des faits que j'ai publiés méritent à cet égard une mention.

Dans l'un d'eux, la cause de l'oblitération était la conséquence de la production de petites tumeurs qui ont comprimé et irrité les artères sylviennes.

Ces tumeurs, dont le volume variait de la grosseur d'un pois environ à celui d'une petite noisette, avaient une consistance assez ferme, semi-élastique. Elles s'étaient développées dans le tissu conjonctif de la pie-mère, placé immédiatement autour des branches artérielles, circonstance assez rare dans l'histoire de ces productions morbides. Les artères comprimées contenaient des caillots qui en remplissaient entièrement la lumière. Il existait, en outre, dans le bulbe une petite tumeur sans rapport avec les vaisseaux et qui paraissait s'être développée également dans le tissu de la pie-mère. La malade, âgée de cinquante-quatre ans, était atteinte d'une hémiplégie ancienne, et les accidents auxquels elle a succombé ont été ceux qui caractérisent habituellement le ramollissement cérébral à forme progressive, sans début apoplectiforme.

Les petites tumeurs décrites dans ce travail étaient probablement de nature syphilitique.

Parmi les autres faits de ramollissement que j'ai observés, j'en signalerai un dans lequel le corps strié était converti en un kyste à contenu sirupeux blanchâtre, simulant un abcès (1).

Je noterai également une observation curieuse (2), dans laquelle il existait un ramollissement total de l'hémisphère droit, aussi bien dans les parties centrales que dans les parties superficielles, ramollissement blanc au milieu duquel se trouvaient de petites extravasations sanguines siégeant surtout dans les circonvolutions. Le cervelet était

également ramolli du même côté. Toutes les artères correspondantes, à partir des gros troncs jusqu'aux plus fines ramifications, étaient remplies et comme injectées par une substance jaunâtre, puriforme, composée, au microscope, d'une matière granulo-graisseuse. Les artères encéphaliques étaient d'ailleurs parfaitement saines.

La seule lésion artérielle consistait en une large ulcération du tronc brachio-céphalique, à la surface de laquelle venait s'implanter une masse polypeuse à moitié ramollie, se prolongeant dans les artères sous-clavière, carotide et vertébrale.

C'est là un bel exemple d'embolies cérébrales, ayant eu pour point de départ une lésion limitée à une partie du système artériel. Les études que j'ai faites ultérieurement sur les concrétions sanguines me permettent de signaler ce fait comme un cas remarquable d'embolies produites par un énorme caillot par battage.

Le sujet de cette observation était atteint de tuberculisation pulmonaire, lorsqu'il fut pris subitement d'hémiplégie gauche complète avec contracture et délire. La mort est survenue vingt-six heures après le début des accidents.

15. **Névrome cérébral** (N° 31).

Cette production morbide, du volume d'une orange, bien circonscrite, facilement énucléable, siégeait au centre même du noyau blanc d'un des hémisphères. Elle était entourée partout de substance cérébrale ayant conservé ses caractères normaux, et n'affectait de rapport intime avec aucune des parties même de l'encéphale. Enveloppée d'une fine membrane vasculaire, offrant à sa surface des sortes de circonvolutions séparées par de petits sillons, colorée à la façon des centres nerveux et creusée à l'intérieur de deux poches, cette tumeur présentait en réalité, rien qu'à l'œil nu, un aspect médullaire que l'examen microscopique est venu pleinement confirmer. Elle était formée, en effet, par de jeunes éléments nerveux incomplètement développés, cellules et tubes, qui, sans être disposés d'une manière très régulière, étaient cellulaires à la périphérie et fibreux

dans les parties centrales. J'ai proposé de désigner cette variété singulière et encore non décrite de névrome sous le nom de *cérébrome* (l'expression d'*encéphalome* serait plus correcte).

Cette production morbide nettement circonscrite, formant véritablement tumeur, était différente à tous égards des néoplasies de substance grise, décrites par plusieurs auteurs, en particulier par Virchow et Lambdl, néoplasies qui se développent habituellement dans la paroi des ventricules et qui proviennent de l'hyperplasie simple des centres gris.

Le malade, âgé de trente-cinq ans, offrait des signes caractéristiques de tumeur cérébrale. Ces signes étaient particulièrement l'hémiplégie lente, incomplète, progressive, sans perte de connaissance ; la céphalalgie intense, frontale ; les vomissements répétés. La maladie a eu une marche assez rapide, progressive, sans rémissions ; elle a duré deux mois et demi depuis l'apparition des premiers symptômes ; il n'y a eu à aucun moment de phénomènes épileptiformes ou apoplectiformes.

CINQUIÈME PARTIE

Diverses études de pathologie

---

§ I. — Maladies du cœur.

1. **Endocardite ulcéreuse,** *en collaboration avec* M. le Dr Duguet (N° 12).

J'ai publié un assez grand nombre d'observations d'endocardite dans le but d'établir nettement les différences anatomiques et cliniques des endocardites végétantes et de l'endocardite ulcéreuse.

Parmi ces observations, la plus importante est certainement celle que j'ai relatée, en collaboration avec M. Duguet.

Il s'agissait d'un cas typique d'endo-péricardite ulcéreuse à forme typhoïde. On y trouve, outre une description clinique très complète, des détails importants sur l'examen microscopique du cœur et des principaux viscères. En discutant la pathogénie de cette maladie, nous sommes arrivés à poser la conclusion suivante :

L'endocardite ulcéreuse est une maladie générale, devant être comptée parmi les maladies infectieuses. Cette opinion a été depuis confirmée par la découverte de microbes pathogènes.

2. **Endocardite aortique comme cause d'arrêt de la circulation** (Nos 55, 96).

Cette maladie est survenue chez un jeune homme de dix-sept ans, non rhumatisant. En atteignant particulièrement l'orifice aortique, elle a déterminé un rétrécissement tellement prononcé que la mort paraît avoir été causée par un arrêt subit et mécanique de la circula-

tion, produit comme par une ligature placée au niveau de l'origine de l'aorte.

Ce cas très rare est un exemple d'endocardite primitive ou protopathique. Il a attiré mon attention sur cette forme particulière de maladie du cœur, et depuis j'ai recueilli plusieurs observations analogues qui m'ont fait admettre l'existence d'une endocardite aiguë ou subaiguë végétante, protopathique, affection dont l'évolution présente quelques particularités que j'ai fait ressortir dans des leçons cliniques restées inédites (Cours de 1874-75).

3. Mort subite par affection cardiaque (Nos 97, 288).

J'ai observé plusieurs cas de mort subite par affection du cœur. Deux d'entre eux doivent être mentionnés.

Dans le premier cas, on a trouvé une rupture incomplète de l'oreillette gauche. Cette rupture s'était produite au-dessus de la valve postérieure de la valvule mitrale, et se présentait sous la forme d'une boutonnière longue d'environ 6 centimètres.

Le cœur était énorme, du poids de 645 grammes; l'hypertrophie portait particulièrement sur le ventricule gauche.

La lésion, très analogue à celles qui ont été décrites sous le nom de *ruptures spontanées de l'aorte*, était tout à fait récente et paraissait être la cause de la mort subite.

— Le second cas, très intéressant, concerne une chlorotique soumise dernièrement à mon observation. Il existait plusieurs polypes du ventricule droit; l'un d'eux ressemblait à un battant de cloche très volumineux. Ces caillots par battage ont déterminé des embolies qui, en interrompant la circulation de l'artère pulmonaire, ont provoqué une mort extrêmement rapide, mais non tout à fait subite.

4. De l'anévrysme du cœur (No 57).

M. Joffroy a présenté, en 1868, à la Société anatomique, le cœur d'une femme de cinquante-sept ans, atteinte d'anévrysme partiel du

cœur. Sur le bord gauche du ventricule, près de la pointe, s'était développée une tumeur hémisphérique de 3 centimètres de diamètre. A ce niveau la paroi ventriculaire, extrêmement amincie, était devenue fibreuse et ne présentait plus au sommet de la poche que 2 millimètres d'épaisseur. La cavité de cet anévrysme était remplie par des caillots ramollis à leur partie centrale. L'artère coronaire antérieure était atteinte d'endartérite athéromateuse et obturée par un caillot déjà ancien.

A propos de ce fait intéressant, et en m'appuyant sur diverses pièces anatomiques que j'avais antérieurement recueillies, j'ai donné une description complète des lésions consécutives à l'endartérite des coronaires.

Après avoir indiqué les altérations diffuses des fibres musculaires, liées à l'endartérite chronique, et décrit les infiltrations sanguines et les ruptures produites par les oblitérations artérielles, j'insiste particulièrement sur la phase cicatricielle de ces lésions.

Le ramollissement de la paroi du cœur par oblitération vasculaire n'entraîne pas forcément la rupture de la paroi cardiaque; la lésion peut guérir, et cette guérison s'opère de la même manière que celle des infarctus des autres organes. Les éléments musculaires, après avoir subi la dégénérescence graisseuse, s'atrophient et disparaissent, tandis que le tissu interstitiel, le périmysium s'enflamme, et forme peu à peu une cicatrice fibreuse d'une étendue et d'une épaisseur qui varient avec l'importance des troncs oblitérés. Il résulte de ce travail, auquel prennent part habituellement l'endocarde et le péricarde, au niveau du point malade, qu'une portion de la paroi du cœur se trouve transformée en tissu fibreux. Lorsque cette cicatrice n'est pas très étendue et ne comprend pas toute l'épaisseur de la paroi, celle-ci résiste encore à l'ondée sanguine, mais, lorsqu'au contraire elle occupe une surface assez large et porte sur toute l'épaisseur de la paroi, celle-ci se laisse distendre et forme une poche anévrysmale.

Cette pathogénie rapproche l'anévrysme du cœur des anévrysmes des artères.

5. **Des insuffisances valvulaires consécutives à la symphyse cardiaque,** *en collaboration avec* M. le Dr Gilbert (N° 180).

La symphyse cardiaque engendre souvent la dilatation du cœur, l'hypertrophie et l'atrophie du myocarde, avec ou sans dégénérescence de la fibre musculaire, et provoque ainsi, soit de l'asystolie, soit une syncope mortelle.

Plus rarement cette lésion produit des insuffisances valvulaires indépendantes de l'endocardite. Aux faits de ce genre déjà connus est venu s'ajouter celui que nous avons publié en 1883, mon interne, M. Gilbert, et moi.

La filiation des accidents a été la suivante. En 1879, péricardite pendant le cours d'une attaque de rhumatisme articulaire aigu. Cette péricardite s'étant terminée par symphyse, a fait naître une hypertrophie du cœur destinée à rétablir l'équilibre rompu. Mais bientôt, les fausses membranes devenant plus serrées et la sclérose du myocarde aidant, l'obstacle à la systole a grandi, l'hypertrophie du cœur a cessé d'être compensatrice et la dilatation a commencé. Obligé alors de lutter contre la gêne extérieure, causée par la soudure péricardiaque, contre la gêne interne due à une double insuffisance et même contre sa propre sclérose, le cœur a été s'hypertrophiant chaque jour jusqu'à la syncope mortelle.

Si nulle affection cardiaque n'apporte à la circulation une entrave plus considérable que ces symphyses compliquées d'insuffisances, nulle autre ne paraît trouver un myocarde capable de lutter d'une manière plus désespérée. Aussi dans le cas actuel voit-on la fibre cardiaque hypertrophiée atteindre le diamètre inusité de 40 et même de 42 μ et le cœur parvenir au poids énorme de 975 grammes.

La localisation de la dilatation au cœur gauche nous a paru résulter des adhérences contractées entre le péricarde et la paroi thoracique,

adbérences disposées de telle sorte qu'elles gênaient uniquement le jeu du ventricule gauche.

6. **Myocardites infectieuses** (Nos 32, 49, 76, 17).

A propos de mes recherches sur les altérations des muscles dans les maladies aiguës (voir, p. 99), j'ai signalé la fréquence des lésions cardiaques. Le cœur est frappé en tant que muscle et la myocardite n'est qu'une des localisations des altérations d'origine infectieuse. J'ai décrit particulièrement les lésions musculaires de la variole et de la fièvre typhoïde et plus récemment j'ai fait faire un travail par l'un de mes élèves, M. Huguenin, sur la myocardite diphtérique.

Dans la fièvre typhoïde, j'ai signalé l'extension du processus irritatif, dans certains cas, jusque dans les artères.

Les symptômes de la myocardite de la fièvre typhoïde ont fait l'objet d'un certain nombre de mes leçons cliniques de 1875, dans lesquelles j'ai montré la part importante qui revient aux lésions du cœur dans la production de quelques accidents tels que le collapsus et la syncope.

Le collapsus, dont la pathogénie est complexe, est favorisé, sinon produit, par l'affaiblissement du cœur.

Quant à la syncope, d'après les faits que j'ai observés et dont plusieurs sont décrits en détail dans mes recherches sur les rapports existant entre la mort subite et les altérations vasculaires du cœur (49), je crois que cette terminaison inopinée de la fièvre typhoïde est préparée, en quelque sorte, par la myocardite.

La syncope peut survenir à l'occasion de causes banales multiples, elle est parfois favorisée par l'aglobulie de la convalescence ; mais elle n'est rendue possible, et surtout définitive, qu'en raison de l'altération du muscle cardiaque.

— Ces leçons se terminent par une étude sur la *gangrène sèche* dans la fièvre typhoïde, complication signalée par MM. Bourgeois, Bourguet, Blondeau, mais dont la pathogénie était encore fort discutée.

Un fait clinique et anatomo-pathologique important établit, de la manière la plus nette, que cette gangrène peut être la conséquence éloignée d'une myocardite. En effet, la paroi du cœur était enflammée à un haut degré, surtout dans ses couches internes, et l'inflammation avait envahi en partie l'endocarde pariétal. Ces lésions avaient déterminé la formation de caillots pariétaux volumineux, à peine adhérents, en partie ramollis, qui en se détachant avaient produit des embolies et, par suite, l'obturation de diverses artères viscérales (rate, reins, vessie) et des artères des membres inférieurs.

La gangrène sèche par embolies et les infarctus viscéraux se rattachent donc à l'histoire des manifestations cardiaques de la fièvre typhoïde. Cela ne veut pas dire que dans cette maladie la gangrène sèche est forcément d'origine embolique. L'endartérite doit être regardée, en effet, comme une des lésions possibles de la fièvre typhoïde.

7. **Péricardite tuberculeuse**, *en collaboration avec* M. le D[r] Tissier (N° 217).

La péricardite tuberculeuse, considérée par la plupart des auteurs comme une affection rare, se présente sous des aspects multiples. Nous nous sommes attachés dans notre travail à décrire la forme qui nous paraît plus fréquente.

Caractérisée, au point de vue anatomique, par une symphyse péricardique ordinairement totale, par le peu d'extension des lésions tuberculeuses aux autres organes, aux poumons notamment, elle affecte au point de vue clinique une marche assez particulière.

Les deux feuillets du péricarde sont unis d'une façon plus ou moins complète, plus ou moins intime, par des adhérences d'aspect et de consistance variables.

Il est rare de trouver de grosses masses caséeuses ; le plus souvent il s'agit de granulations peu volumineuses, isolées ou agminées, plus ou moins consistantes, grisâtres ou jaunâtres.

Le cœur est tantôt normal, tantôt petit, tantôt au contraire hyper-

trophié et en même temps dilaté, surtout dans ses cavités droites ; la fibre cardiaque n'est généralement pas altérée et les phénomènes de stase, que l'on pourrait rapporter à un trouble de l'énergie cardiaque secondaire à une lésion du myocarde, semblent bien plutôt devoir être attribués à la gêne purement mécanique apportée aux mouvements cardiaques par suite de l'oblitération de la séreuse.

Les lésions de voisinage sont variables suivant les cas, mais il est presque toujours possible de retrouver la porte d'entrée du bacille, le siège de l'effraction première de l'organisme, au niveau d'une lésion du poumon, d'une cicatrice de cet organe, ou bien ailleurs, au niveau du sternum, d'une côte ou d'un organe voisin du péricarde, la tuberculose péricardique se produisant le plus souvent, sinon toujours, par contiguïté.

Un certain nombre de cas de péricardite tuberculeuse rentrent dans le cadre des affections dites latentes. C'est qu'en effet il n'existe pas ici de signes frappants appartenant en propre à l'affection, commandant l'attention du côté du péricarde et désignant le cœur comme le foyer principal de la maladie.

La symphyse cardiaque, lorsqu'elle reste pure, lorsque surtout elle évolue isolément, a pour aboutissant l'asystolie. Mais il est souvent impossible de mettre uniquement sur le compte de l'insuffisance cardiaque les accidents que l'on observe et on est tenté de ne voir dans ces faits qu'une des modalités anatomiques et surtout cliniques de la tuberculose des grandes séreuses.

La tuberculose péricardique, du reste, n'est qu'exceptionnellement isolée. Elle s'accompagne ou se complique ordinairement de tuberculose pleurale ou péritonéale. Il en résulte un complexus symptomatique assez particulier et les phénomènes pathologiques observés en pareil cas : ascite, pleurésie double, relèvent à la fois d'une lésion locale d'appel et d'une gêne du fonctionnement de l'organe central, résultant de la tuberculose péricardique.

Il s'agit d'ordinaire de sujets d'apparence robuste, un peu pâles, bien portants jusqu'alors, qui perdent leurs forces et leur embonpoint.

Leur respiration devient courte, gênée au moindre effort. Ils ont des épistaxis fréquentes, de légers mouvements fébriles le soir, une petite toux sèche, des points de côtés bilatéraux.

Au niveau des plèvres, on constate un épanchement généralement abondant, dans la plupart des cas bilatéral, mais plus prononcé d'un côté. Il se reproduit rapidement si l'on intervient par la thoracentèse. Après la plèvre, le péritoine est le plus souvent atteint et l'ascite offre les mêmes caractères que les épanchements pleuraux.

Ces hydropisies sont la caractéristique de la forme que nous avons décrite.

Lorsque la lésion est constituée, que la soudure des deux feuillets est effectuée, le diagnostic est fort difficile; les caractères de l'ascite progressive et récidivante, ceux de la pleurésie ordinairement double et renfermant de nombreux globules rouges, caractères rappelant ceux d'une pleurésie et non d'un hydrothorax, coïncidant avec l'absence de liquide péricardique et de choc de la pointe, permettent de penser à la forme spéciale de péricardite tuberculeuse avec symphyse.

§ II. — Maladies de l'appareil respiratoire.

1. Embolies pulmonaires (Nos 41, 55, 71, 109).

J'ai observé un certain nombre de cas de mort rapide ou subite par embolies pulmonaires, accidents aujourd'hui bien connus, mais qui offrent souvent un certain intérêt au point de vue de l'origine des concrétions sanguines.

Deux des faits que j'ai publiés sont curieux à cet égard. Dans le premier (17), une malade atteinte de pneumonie franche entre en convalescence. Au moment où elle se lève pour la première fois, elle meurt subitement. A l'autopsie, on reconnaît que cette mort est due à des embolies pulmonaires provenant du morcellement de concrétions sanguines qui s'étaient formées pendant la maladie dans des veines variqueuses non enflammées des membres inférieurs.

Cette observation montre que, chez les personnes variqueuses, il peut se former dans certaines conditions des concrétions sanguines à l'intérieur des veines dilatées, sans qu'il y ait phlébite appréciable.

On remarquera l'importance d'un pareil fait au point de vue de l'interprétation des morts subites qui surviennent au début de la convalescence des maladies aiguës.

Une autre observation se rapporte à une malade atteinte d'épithélioma à cellules cylindriques du corps de l'utérus, morte également d'une manière subite (109). L'origine des embolies pulmonaires se rattachait à une cause assez rare, la phlébite des plexus ovariens. Ceux-ci étaient dilatés, sinueux et présentaient des nodosités variqueuses remplies de caillots et de phlébolithes. En incisant plusieurs de ces dilatations ampullaires ou sacciformes, on en fit sortir de nombreuses concrétions fibrineuses tout à fait semblables à celles que contenaient les artères pulmonaires.

2. **Sarcome du poumon** (N° 108).

Observation de sarcome secondaire du poumon, présentant à l'œil nu exactement les mêmes caractères que les tumeurs dites encéphaloïdes. Comme lésion primitive, on a trouvé une petite tumeur, existant au moins depuis un an, dans l'épaisseur du ligament rotulien. La tumeur du poumon avait pénétré jusque dans la veine cave supérieure et déterminé une infiltration sarcomateuse de la plupart des ganglions du médiastin. Il est probable que le sarcome du ligament avait colonisé le poumon en perforant une petite veine. L'examen histologique du ganglion de l'aine, qui paraissait le plus malade, a donné du reste un résultat négatif.

L'observation clinique est des plus remarquables : début brusque au milieu d'une bonne santé apparente, par une pleurésie aiguë paraissant simple, avec épanchement abondant. Dès la première ponction, le liquide épanché contient une quantité notable de sang ; puis surviennent tous les signes de la compression de la veine cave supé-

rieure. La tumeur pulmonaire a suivi une marche très rapide, fait d'une observation fréquente dans l'histoire du sarcome du poumon, et intéressant à opposer à la marche lente et au faible développement de la tumeur tendineuse.

C'est un exemple de plus à ajouter à l'histoire des métastases graves dans les cas de tumeurs en apparence bénignes, et une preuve en faveur de l'opinion d'après laquelle le sarcome se propagerait à distance par l'intermédiaire des veines.

3. Gangrène pleuro-pulmonaire (N° 110).

Cette affection très rare s'est développée chez un homme robuste, ayant fait quelque temps auparavant des excès alcooliques. La pneumonie a vraisemblablement été la lésion initiale ; elle a déterminé sous la plèvre la formation d'une collection purulente qui, en perforant la séreuse, a été la cause d'un pyo-pneumothorax. Dès la première ponction, le liquide extrait était d'une fétidité repoussante ; après l'opération de l'empyème, le poumon a été éliminé par lambeaux sphacélés. L'inflammation pulmonaire s'était accompagnée d'une odeur infecte de l'haleine et des crachats, avant même que la perforation de la plèvre eût été constatée. On peut admettre que cette lésion insolite du poumon se rapporte à la description donnée par quelques auteurs de la pneumonie disséquante.

§ III. — Varia.

1. Méningite d'origine érysipélateuse (N° 115).

Cas de pachyméningite suppurée survenant pendant la période de desquamation d'un érysipèle.

Ce fait, pour le moins très rare, sert de point de départ à une discussion sur la pathogénie des symptômes cérébraux observés dans l'érysipèle de la face. Une observation inédite de Charcot, rapportée

dans ce travail, montre que l'érysipèle de la face peut se compliquer également de méningite cérébro-spinale suppurée.

Discussion, à propos de ce fait, de la nature spécifique des lésions érysipélateuses, et particulièrement du rôle des bactéries dans la pathogénie de ces lésions.

Le liquide purulent exsudé à la surface de la dure-mère contenait un nombre considérable de bactéries en chaînettes qui étaient certainement, d'après la description, des streptocoques de l'érysipèle.

On fit à l'aide de ce liquide un certain nombre d'expériences sur des cochons d'Inde sans pouvoir en tirer de résultat net.

2. Recherches anatomo-pathologiques sur le choléra (N°s 101, 102, 191, 192).

Mes premières recherches remontent aux années 1865-66. Elles ont été poursuivies en 1872 et en 1884.

1° *Lésions intestinales* (N°s 101, 102). — Les lésions de l'intestin, étudiées en 1865 et 1873, se sont présentées sous la forme d'un catarrhe intense avec psorentérie. J'ai trouvé les plaques de Peyer tuméfiées, mais plus altérées chez les enfants, en 1865, que chez les adultes, en 1873. Ces lésions m'ont paru graves plutôt par leur énorme étendue que par leur profondeur. Au moment de la convalescence, la restitution *ad integrum* se fait avec une grande rapidité par un processus de régénération épithéliale. Contrairement aux assertions de MM. Kelsch et Renaut, la muqueuse n'est ni détruite ni remplacée par un tissu nouveau.

2° *Altérations du sang* (N°s 191, 192). — En 1884, mon attention s'est portée spécialement sur l'état du sang.

Les caractères anatomiques de ce sang diffèrent sensiblement suivant que les malades sont dans le collapsus ou dans la période de réaction.

Pendant le collapsus, les hématies sont normales, ou à peine un peu plus visqueuses qu'à l'état sain à cause de l'épaississement du sang; le nombre des globules blancs, augmenté très nettement, varie

de 20000 à 45000 ; le réticulum fibrineux reste presque invisible. L'épaississement du sang se traduit par un chiffre d'hématies ne dépassant pas 6500000, ce qui représente une augmentation d'au moins un million et demi. Pendant la réaction, le sang n'est plus épaissi, il présente des caractères franchement phlegmasiques. Le sérum est neutre ou alcalin quatre fois sur douze ; dans les huit autres cas, il présente une réaction légèrement acide déjà signalée par divers observateurs.

L'examen des gaz du sang a fourni des résultats très irréguliers, d'une interprétation d'autant plus difficile qu'à l'examen spectroscopique l'hémoglobine conserve des caractères normaux. M. Winter a trouvé dans le sérum du glucose et y a constaté la présence d'une certaine proportion de sels biliaires. Ce dernier fait a confirmé les assertions que venait d'émettre récemment M. G. Pouchet.

§ III. — Revue des sciences médicales en France et a l'Étranger (1873-1898).

Après avoir été obligé de recourir aux revues allemandes au moment de la préparation de mes concours, je résolus, en 1873, de combler une lacune de notre littérature médicale en fondant un recueil d'informations scientifiques.

J'ai groupé autour de moi une cinquantaine de collaborateurs distingués, connaissant les langues étrangères et, pendant vingt-six ans, la *Revue des Sciences médicales* a contribué à faire connaître en France les travaux étrangers, en même temps qu'elle a répandu au dehors les publications de nos compatriotes. Elle me paraît avoir facilité le remarquable mouvement scientifique de notre époque.

SIXIÈME PARTIE

Thérapeutique

---

§ I. — Thérapeutique expérimentale.

1. Saignées (N° 156).

J'ai consacré à l'étude expérimentale des émissions sanguines dix leçons, où se trouvent rapportées un grand nombre de recherches personnelles. Les principales concernent les modifications de la pression sanguine, du rythme respiratoire et de la constitution anatomique du sang.

Pour élargir cette étude, je ne me suis pas borné à produire chez le chien des hémorragies équivalentes à celles qui représentent chez l'homme les diverses pratiques de la phlébotomie. Persuadé qu'il est extrêmement intéressant pour le médecin de connaître les effets des hémorragies d'abondance variable, sans m'écarter de mon sujet principal, j'ai étendu mes recherches aux pertes de sang considérées en général.

Les expériences sur la pression, qui viennent compléter celles de Worm Müller, de MM. Vinay et Arloing, montrent que le système circulatoire peut s'adapter, dans une certaine mesure, impossible à déterminer avec une précision absolue, à un contenu variable.

Dès le début d'une saignée abondante, la pression descend. Cet abaissement est progressif, mais non régulier. Relativement peu prononcé au début d'une perte mortelle, c'est vers le milieu de cette perte qu'il s'accentue avec le plus de rapidité. Enfin, pendant le dernier

tiers ou le dernier quart de la saignée, il n'est presque plus sensible.

Il faut donc, pour déterminer un abaissement très notable de la pression sanguine, faire subir aux chiens une perte de sang relativement considérable. Après une saignée de 1/34 du poids du corps, c'est-à-dire dépassant les plus fortes émissions sanguines pratiquées chez l'homme, l'abaissement maximum de pression qui se produit à la fin de la saignée ne tarde pas à s'affaiblir. Il diminue immédiatement dès que l'hémorragie est arrêtée et, au bout de vingt à vingt-cinq minutes, la pression initiale n'est plus réduite que d'un tiers. Au bout de vingt-quatre heures, la diminution de pression est tellement faible que, pour une perte de cette importance, elle n'est représentée que par le rapport de 13 à 11, résultat qui n'est pas dû à la reproduction du sang, car cette reproduction se fait beaucoup plus lentement que le relèvement de la pression sanguine.

Les émissions sanguines successives produisent un abaissement de pression plus persistant, mais à la condition d'être assez abondantes ponr déterminer une anémie très notable.

Il est certain, d'après ces expériences, que, parmi les diverses pratiques relatives aux émissions sanguines, celle des saignées coup sur conp peut seule déterminer un abaissement notable et persistant de la pression générale du sang.

Relativement aux modifications du rythme respiratoire, j'ai pu reproduire, à l'aide de graphiques, les perturbations très grandes qu'on observe aux diverses phases d'une hémorragie plus ou moins abondante et qui ressemblent, ainsi que l'a dit P. Bert, aux troubles produits par une asphyxie graduelle.

La partie la plus importante de cette étude est celle qui concerne les modifications du sang.

Les variations de la fibrine sont l'objet d'expériences nouvelles d'où il résulte que, si une perte de sang unique et abondante détermine une diminution immédiate de la fibrine, les saignées successives ont, au contraire, pour effet d'augmenter d'une manière très notable la proportion de ce produit.

Les variations dans les gaz du sang, étudiées également d'une manière spéciale, établissent que la capacité respiratoire du sang reste sensiblement proportionnelle au contenu hémoglobique affaibli par les hémorragies plus ou moins répétées, tandis que le volume total des gaz dans le sang en circulation, tant artériel que veineux, subit une augmentation relative. On peut en conclure que les échanges gazeux sont relativement accrus, ainsi que pouvait d'ailleurs le faire prévoir la suractivité de la respiration et de la circulation.

Les altérations dans la constitution anatomique du sang sont décrites en détail. J'ai réussi à faire, chez le chien comme chez l'homme, le dénombrement des trois espèces d'éléments figurés du sang (globules blancs, hématies, hématoblastes), de sorte que j'ai pu déterminer d'une manière très complète les variations qu'éprouvent ces éléments à la suite des émissions sanguines plus ou moins abondantes, uniques ou multiples.

Comme, d'autre part, chaque numération des éléments du sang a été complétée par l'estimation du pouvoir colorant, mes observations tiennent compte des modifications survenues dans la richesse des hématies en hémoglobine.

Les résultats des principales expériences sont représentés sous la forme de tableaux et de graphiques qui permettent d'embrasser d'un seul coup d'œil les variations dans le nombre des hématies et des hématoblastes, ainsi que les fluctuations de la valeur globulaire. La figure 8, page 16, empruntée à ce travail, en est un spécimen. Les conclusions les plus importantes touchant les modifications du sang sont les suivantes :

L'organisme sain possède une remarquable résistance aux pertes de sang, et en rapprochant les observations qui concernent l'homme de celles qui ont été faites chez le chien, on voit que cet animal a un pouvoir de réparation sanguine très analogue à celui de l'homme. On peut donc accorder une valeur réelle aux données expérimentales obtenues dans les conditions où je me suis placé.

Une perte de sang unique, relativement faible, ne dépassant pas

pour le chien 1/57 du poids du corps (1,75 p. 100), ne produit qu'une anémie légère. Cependant elle détermine un abaissement du nombre des globules rouges qui persiste pendant dix-huit à vingt jours.

Les fortes hémorragies sont suivies d'une anémie globulaire qui met un certain temps à atteindre son maximum, le sang se diluant après l'hémorragie pendant un nombre de jours qui varie avec l'importance de la perte. Cette dilution se poursuit, même lorsque des globules de nouvelle formation ont déjà apparu, et on peut en estimer la durée à huit ou neuf jours pour une hémorragie s'élevant à 3 p. 100 du poids du corps. A ce moment commence la période de réparation globulaire, qui marche en général d'une manière assez régulière et dont la durée varie nécessairement avec l'abondance de la perte et les conditions dans lesquelles se trouve le sujet de l'expérience.

Les saignées multiples, faites à de courts intervalles, produisent des effets analogues à une saignée unique abondante. Plus les saignées sont rapprochées, comme dans la méthode des saignées coup sur coup, plus les effets qu'on en obtient sous ce rapport ressemblent à ceux d'une saignée unique forte.

Quant aux saignées abondantes et un peu espacées, elles conduisent plus sûrement que les autres à l'anémie chronique et aux altérations qualitatives des hématies.

— Les données les plus nouvelles fournies par ces expériences sont celles qui concernent les variations dans le nombre des hématoblastes et les modifications qualitatives des éléments figurés du sang. Il était impossible, à propos des pertes de sang, de ne pas soulever certaines questions de physiologie auxquelles précisément les expériences sur l'anémie expérimentale apportent des éclaircissements très importants.

J'ai déjà eu l'occasion de résumer, à propos de la rénovation du sang par les hématoblastes, ce point particulier de mes études (voir p. 13, p. 48 et suivantes).

2. **Transfusion du sang et transfusion saline** (Nos 156, 220, 288).

La transfusion du sang est une opération dont l'étude expérimentale est fertile en enseignements.

Quand elle est pratiquée avec un sang étranger, elle produit des désordres graves, souvent mortels, qui ont été signalés à propos de mes travaux d'hématologie (p. 61).

Je m'occuperai uniquement ici des recherches concernant la transfusion telle qu'elle doit être pratiquée dans un but thérapeutique, c'est-à-dire avec du sang de la même espèce.

La transfusion ayant été faite, tantôt avec du sang défibriné, tantôt avec du sang complet, j'ai dû étudier comparativement les effets produits par ces deux espèces de sang.

Lorsqu'on retire à un animal une partie de son sang et qu'on la réinjecte après l'avoir défibrinée, on fait une opération équivalant à une saignée de valeur correspondante : l'animal s'anémie à peu prés avec la même rapidité que si on lui avait retiré la même quantité de sang, sans la lui restituer.

On ne peut donc impunément tirer le sang hors de l'organisme et le mettre en contact avec des corps étrangers, sans lui faire éprouver de profondes altérations. D'abord la défibrination prive entiérement le sang des hématoblastes, c'est-à-dire des éléments qui sont appelés, par une évolution ultérieure, à devenir des globules rouges adultes. Mais il y a plus, les hématies elles-mêmes sont d'une impressionnabilité telle, que le battage du sang en altère la vitalité ; sans être détruites en tant qu'éléments anatomiques, elles sont par ce seul fait frappées à mort et condamnées, aprés transplantation dans l'organisme, à une destruction hâtive.

Voilà un premier résultat dont l'importance ne saurait échapper. Il n'en faudrait pas conclure que l'injection de sang défibriné ne peut avoir aucune valeur. Toute opération qui ajoute ou retranche quelque chose à la masse sanguine retentit sur le processus de rénovation et

détermine des modifications importantes dans l'évolution des éléments du sang.

Aussi, bien qu'en aucun cas les éléments du sang défibriné ne puissent survivre dans l'organisme, le passage de ce sang dans la circulation produit toujours une suractivité de l'hématopoièse qui facilite la rénovation des hématies chez les animaux rendus anémiques par des saignées.

Dans ces conditions, qui réalisent plus ou moins complètement celles dans lesquelles on fait intervenir chez l'homme l'opération de la transfusion, le sang injecté provoque la formation de nouveaux hématoblastes qui se développent peut-être, au moins en partie, à l'aide de l'hémoglobine rendue disponible par la destruction des hématies du sang injecté.

— La transfusion faite avec du sang complet n'est pas, comme on pourrait le croire au premier abord, une opération essentiellement différente de la précédente. La vulnérabilité des éléments du sang est plus considérable qu'on ne l'a cru jusqu'à présent, et le seul fait du passage du sang à travers des instruments suffit pour en modifier la vitalité. Les hématoblastes adhèrent aux parois de ces instruments comme à tout corps étranger, et sont loin d'arriver tous dans le sang de l'animal transfusé ; les globules rouges eux-mêmes, ainsi transplantés, sont destinés à une destruction prématurée.

Le sang complet ne peut donc, pas plus que le sang défibriné, faire partie de l'organisme du transfusé ; en d'autres termes, la transfusion ne peut, en aucun cas, être considérée comme une sorte de greffe. Cependant, lorsque l'opération est faite avec du sang complet, les globules rouges ont une survie plus longue que ceux du sang défibriné et, par suite, ce premier mode de transfusion produit, dans certains cas, des effets particuliers qu'il est impossible d'obtenir lorsque le sang a été privé de sa fibrine.

— Les qualités inhérentes à ces deux espèces de sang sont précisément mises en évidence par une série d'expériences instituées dans le but spécial d'établir l'utilité de la transfusion.

Lorsqu'on saigne un chien de manière à déterminer l'apparition de convulsions tétaniques qui sont l'annonce d'une mort très prochaine, quelquefois même immédiate, on se trouve placé dans des conditions expérimentales bien définies qui permettent de juger comparativement la valeur des différents modes de transfusion dans l'anémie aiguë. On voit alors nettement la conséquence de la survie plus longue des éléments du sang complet. En effet, quand on remplace par du sang défibriné une quantité de sang dont la perte serait immédiatement mortelle, on ne fait que retarder la mort. Au contraire, avec du sang complet, la même opération est suivie du rétablissement définitif de l'animal. Ce fait important, qui a échappé jusqu'à ce jour aux partisans de la défibrination, m'a fait conclure avec Magendie à l'impossibilité d'entretenir la vie à l'aide de sang défibriné. Les animaux qu'on a cherché à rendre à la vie avec ce dernier sang meurent en présentant des phénomènes analogues à ceux de l'asphyxie lente. L'analyse des gaz du sang en circulation prouve, cependant, que les globules rouges remplissent leur principale fonction. La mort paraît être la conséquence de la formation de nombreuses embolies capillaires, occasionnées par une destruction globulaire s'effectuant très rapidement un certain temps après la transfusion.

La transfusion n'intervient pas seulement dans l'anémie traumatique aiguë ; on l'emploie également, plus souvent même, dans l'anémie chronique. L'opération est alors d'une incontestable utilité, et il importe peu dans ce cas qu'elle soit faite avec du sang défibriné ou du sang complet.

Cette contradiction apparente s'explique par ce fait seul que la transfusion a surtout pour résultat de favoriser d'une manière puissante la réparation sanguine en provoquant une suractivité des fonctions hématopoiétiques.

— La nécessité de se servir de sang humain peut être considérée comme le principal obstacle à la vulgarisation de la transfusion sanguine. Aussi a-t-on cherché à remplacer le sang par un simple liquide de dilution, altérant le moins possible les globules rouges.

Les premières expériences sur ce sujet ont été faites par MM. Jolyet et Laffont et à peu près en même temps par Kronecker et Sander. Elles n'ont pas démontré nettement l'efficacité des injections d'eau salée en cas de mort imminente par hémorragie.

En me plaçant dans les conditions bien précisées dont il vient d'être question à propos des transfusions sanguines, j'obtins seulement des résurrections temporaires. Plus tard, Kronecker ayant repris cette étude et indiqué avec précision les conditions qui doivent être remplies pour sauver les animaux, je fis de nouvelles expériences qui confirmèrent les résultats obtenus par cet auteur.

Il paraît donc établi que, même en cas d'hémorragie assez grave pour entraîner une mort immédiate, l'injection d'eau chlorurée sodique faite immédiatement peut, au moins chez le chien, ramener les animaux à la vie, non seulement d'une manière temporaire, mais parfois aussi définitive.

Pratiquement, les conditions dans lesquelles on opère sont généralement moins graves et les injections salines sont alors d'une efficacité constante. Dans toutes les expériences où j'ai retiré d'un seul coup assez de sang, non pour produire la mort immédiate, mais un état d'anémie aiguë fatalement mortel, la transfusion saline a assuré la survie des animaux.

La valeur des injections d'eau salée ne peut donc être mise en doute et il existe actuellement un bon nombre de faits observés chez l'homme, entièrement confirmatifs des expériences pratiquées sur le chien.

3. Valeur hémostatique de la transfusion (N° 183).

Mes recherches sur les variations de la coagulabilité du sang sous l'influence des injections intravasculaires (p. 66) m'ont conduit à une autre conception touchant la valeur de la transfusion du sang dans les hémorragies. Elles ont fait voir, en effet, que l'injection des divers liquides et du sang lui-même augmente d'une manière remarquable la coagulabilité du sang stagnant. Il en résulte qu'à la suite d'une

transfusion, le sang arrêté dans un réseau capillaire d'un point malade tend à se coaguler, et que cette opération doit être considérée comme un moyen hémostatique puissant. Et, de fait, cette opération a été suivie, chez plusieurs malades qui étaient sur le point de mourir d'hémorragie, de l'arrêt immédiat de l'écoulement sanguin.

La transfusion du sang est donc particulièrement indiquée dans les cas où les hémorragies, entretenues par un état de fluidité anomale du sang, menacent sérieusement l'existence.

4. **Valeur des injections sous-cutanées d'éther en cas de mort imminente par hémorragie** (N° 164).

Divers médecins, frappés du relèvement produit, chez les blessés ayant perdu une grande quantité de sang, par les injections sous-cutanées d'éther, ont attribué à ces injections une valeur égale à celle de la transfusion.

Les expériences rapportées dans ce travail montrent que les injections hypodermiques d'éther faites, même à haute dose, n'empêchent pas les chiens de succomber lorsqu'on leur retire une quantité suffisante de sang, c'est-à-dire une masse de sang égale au dix-neuvième du poids du corps.

A cette occasion, j'ai repris l'étude des effets physiologiques des injections d'éther, et j'ai constaté que celles-ci accélèrent le cœur, mais sont sans action sur la tension sanguine. Les injections d'éther ne peuvent donc être d'une certaine utilité que lorsqu'il reste dans les vaisseaux une quantité suffisante de sang pour entretenir la vie.

5. **Transfusion péritonéale** (N° 185).

On sait depuis assez longtemps que le sang épanché dans les grandes cavités séreuses saines se résorbe rapidement. En se fondant sur ce fait, on a proposé dans ces dernières années de remplacer l'injection de sang dans les vaisseaux par une transfusion faite dans le péritoine.

Tout en n'approuvant pas cette modification pour le moins inutile dans le manuel de la transfusion, il m'a paru intéressant de rechercher si le sang complet ou défibriné injecté dans le péritoine est résorbé en nature.

Je suis parvenu à donner une preuve directe et tout à fait évidente de cette résorption en nature, en injectant du sang de chien dans le péritoine du chevreau. Les globules rouges du sang de chien sont beaucoup plus volumineux que ceux du chevreau, de sorte qu'on les reconnaît à première vue lorsqu'ils ont pénétré dans les vaisseaux de cet animal. J'avais d'abord injecté du sang de chevreau dans le péritoine du chien sans obtenir de résultat. Cela tient à ce que les globules du chevreau s'altèrent immédiatement et se dissolvent dans le sang du chien. L'inverse n'a pas lieu, les globules du chien restant, au contraire, intacts pendant plusieurs heures dans le sang du chevreau. J'ai donc pu reconnaître facilement les globules du chien dans le sang général du chevreau et suivre la résorption du sang en nature après la transfusion péritonéale. La présence de globules rouges du chien dans le canal thoracique du chevreau pendant le cours de cette résorption m'a permis d'affirmer que le passage des éléments figurés du sang se faisait en partie par les lymphatiques. Mais le nombre des globules rouges de chien qu'on trouve dans le canal thoracique étant relativement peu considérable, il n'est pas impossible que les globules rouges, soumis dans l'abdomen à une forte pression, puissent également pénétrer directement dans les capillaires sanguins en traversant leur paroi de dehors en dedans.

6. **Effets des transfusions dans la tête des chiens décapités**, *en collaboration avec* M. Barrier (N° 201). — **De la mort par hémorragie** (N° 206).

Mes études sur les transfusions m'ont fait voir que lorsqu'on saigne un chien à blanc, il arrive un moment où l'agonie est assez avancée pour qu'il soit impossible de faire revenir l'animal à lui à l'aide d'une transfusion immédiate. Et, cependant, lorsque cette opération inter-

vient quelques secondes plus tôt, elle produit facilement un retour complet à la vie.

La quantité de sang perdu est ici hors de cause, car au moment où commence l'agonie la perte de sang est arrêtée, et, si elle ne l'est pas, on peut la supprimer sans modifier les résultats des expériences.

Voici exactement ce qu'on observe.

Le chien est à l'agonie; bientôt ce sera irrémédiablement un cadavre. Vous examinez avec la plus grande attention le réflexe cornéen.

Si, au moment même où ce réflexe disparaît, on restitue au chien une certaine quantité de sang, en quelques instants toutes les grandes fonctions se rétablissent. La quantité de sang injecté est-elle suffisante, l'animal reprend des allures vives et un aspect normal; il se ressent à peine de la secousse.

L'opération intervient-elle quelques secondes (deux à cinq) plus tard, la transfusion ne produit plus qu'un simple remplissage des vaisseaux, l'agonie se poursuit, le retour à la vie n'est plus possible.

Évidemment, dans ce court espace de temps, un des organes essentiels à la vie a perdu la propriété d'être revivifié par l'apport du sang.

Quel est cet organe; quelle est, dans la mort par hémorragie, la partie essentielle qui perd la première, d'une manière définitive, la propriété de recouvrer son activité fonctionnelle sous l'influence d'un nouvel afflux sanguin ?

Cette question de la survie des organes après privation de sang, c'est-à-dire après suspension des échanges, a déjà préoccupé divers physiologistes et en particulier Brown-Séquard. Elle m'a paru digne d'attirer de nouveau l'attention.

La transfusion faite par une veine périphérique amène sûrement le sang dans le cœur. Comme celui-ci n'y suscite pas de contractions efficaces, on pourrait en conclure que la mort a lieu parce que cet organe a perdu son excitabilité.

Mais dans la syncope nous observons un état dans lequel, en faisant cesser l'anémie de l'encéphale, nous réveillons le cœur, et nous devons nous demander si, dans la mort par hémorragie, l'impossibi-

lité de ranimer le cœur n'a pas son point de départ dans l'état anémique des centres nerveux.

— Pour résoudre la partie du problème concernant les effets de l'anémie des centres encéphaliques, j'ai entrepris avec M. Barrier, actuellement directeur de l'École d'Alfort, une série de recherches sur les effets des transfusions dans la tête de chiens décapités (201).

Ces expériences ont démontré qu'après la décollation, on peut entretenir la vie dans les centres encéphaliques, et ranimer ces centres lorsqu'on entretient dans la tête une circulation active, soit immédiatement après la détroncation, soit au plus tard dix secondes après. C'est en nous servant du cheval que nous avons réussi le mieux à injecter de sang complet nos têtes isolées de chien.

Les centres encéphaliques paraissent donc perdre assez rapidement dans l'anémie totale la propriété d'être revivifiés par le rétablissement d'une circulation active.

Les résultats que nous avons obtenus, M. Barrier et moi, ne manquent pas d'intérêt. Mais ils n'apportent pas la solution de la question que soulèvent mes expériences sur la transfusion.

— J'ai poursuivi cette étude à l'aide de procédés différents (206). Il serait trop long d'entrer à cet égard dans le détail des expériences. Celles-ci ont consisté en saignées faites sur des chiens dans des conditions telles qu'il était facile de produire à un moment donné, par un passage de l'animal de la position verticale à la position horizontale et de celle-ci à la position tête en bas, une sorte d'auto-transfusion des centres nerveux. J'ai fait aussi la ligature des quatre artères se rendant à la tête chez le lapin (sans détroncation), c'est-à-dire des expériences analogues à celles bien connues de Brown-Séquard.

Les conclusions générales de ce mémoire sont les suivantes :

Dans le cas où les saignées ne sont pas immédiatement mortelles, et où l'on s'aide, dans l'analyse des phénomènes, de la production des syncopes de position, suivies d'auto-transfusion, l'indépendance entre la paralysie de la tête et celle du cœur apparaît assez clairement.

Mais la question est surtout tranchée, et de la manière la plus nette, par les expériences sur la ligature des quatre artères se rendant dans la tête chez le lapin. Ces expériences montrent que le cœur continu à travailler très régulièrement quand toutes ses connexions avec les centres nerveux sont paralysées, pourvu qu'on lui assure l'apport de sang oxygéné. Il n'a même pas besoin, pour accomplir ce travail régulier, du moins pendant un certain temps, de l'intervention des centres vaso-moteurs supérieurs.

Dans la mort par hémorragie, la paralysie du cœur est donc la conséquence de l'anémie des ganglions intracardiaques, et l'échec des transfusions tardives est le résultat d'un épuisement paralytique complet de ces centres.

Le temps nécessaire à la perte de la propriété des centres cardiaques de pouvoir être ranimés par l'apport du sang oxygéné paraît extrêmement court. Ce fait important est nettement établi par les expériences dans lesquelles les transfusions échouent lorsque l'arrêt de tout travail utile du cœur a duré environ une minute.

Les centres nerveux intracardiaques paraissent plus vulnérables que les centres encéphaliques eux-mêmes; ils supportent moins bien qu'eux la privation de leur excitant physiologique.

On démontre encore ce fait en répétant l'expérience de Brown-Séquard, c'est-à-dire en rendant la tête complètement inerte par suite de la compression des quatre artères et en la ranimant au bout de quelques minutes, en permettant au sang de l'irriguer de nouveau.

Tant que les centres intracardiaques ont conservé la propriété de se réveiller sous l'influence de l'apport de sang oxygéné, la survie est possible. Pour être utile, il faut que la transfusion post-hémorragique soit pratiquée dans ces conditions. Lorsqu'elle échoue, on doit attribuer cet insuccès à la paralysie définitive des centres intracardiaques.

— La détermination exacte de l'enchaînement des phénomènes agoniques dans la mort par hémorragie peut s'appliquer à la théorie de la syncope.

On voit, en effet, que le fait le plus redoutable dans cet accident est l'arrêt du cœur, et l'on comprend tout l'intérêt qu'il peut y avoir à entretenir la respiration dans les syncopes graves.

La clinique a d'ailleurs démontré depuis longtemps que la syncope mortelle ne s'observe guère que dans les maladies du cœur, et, en m'appuyant sur l'anatomie pathologique, j'ai été conduit à rattacher également à des lésions du cœur la syncope mortelle qui survient dans le cours de la fièvre typhoïde et qui, jusque-là, avait paru faire exception à la loi générale (p. 182).

7. Recherches expérimentales sur les substances toxiques et médicamenteuses qui transforment l'hémoglobine en méthémoglobine (N[os] 184, 198, 199, 214).

On sait que le nom de *méthémoglobine* a été donné à une combinaison de l'hémoglobine avec l'oxygène, moins oxygénée que l'oxyhémoglobine, mais stable. Elle ne peut plus perdre, en effet, son oxygène dans le vide et est incapable d'en gagner quand on l'agite à l'air. Elle est donc impropre à l'hématose, et, quand le sang en renferme une grande proportion, il en résulte un genre particulier d'asphyxie.

Les substances qui déterminent la transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine sont très nombreuses, et parmi elles on compte plusieurs médicaments importants.

On ne connaissait guère, en France, les effets produits par ces substances lorsque j'en ai abordé l'étude. A l'étranger, où l'on s'était occupé de cette question, on s'était contenté de signaler certains corps comme capables d'altérer l'hémoglobine. On n'avait pas fait cette remarque importante que ces substances n'agissent pas toutes de la même manière sur le sang et que, par suite, elles n'entraînent pas toutes les mêmes dangers.

A l'aide de nombreuses expériences faites *in vitro* et sur les animaux, j'ai été conduit à les diviser en deux classes principales, suivant qu'elles détruisent ou, au contraire, laissent intacts les globules rouges.

La base principale de cette classification repose sur ce fait, annoncé en 1884 dans une première note, à savoir, que l'hémoglobine globulaire, c'est-à-dire combinée avec le stroma globulaire, n'a pas les mêmes propriétés que l'hémoglobine épanchée dans le plasma après destruction des hématies. La première a le pouvoir de réduire la méthémoglobine pour refaire de l'hémoglobine pouvant s'oxygéner de nouveau, tandis que la méthémoglobine dissoute reste définitivement dans cet état jusqu'à sa destruction et, cela, aussi bien dans l'organisme qu'*in vitro*. Il y a donc, en quelque sorte, deux variétés de méthémoglobinisation.

C'est à cause de cette différence fondamentale entre l'hémoglobine globulaire et l'hémoglobine dissoute qu'un certain nombre de médicaments, entre autres le nitrite d'amyle employé en inhalations et la kairine, sont beaucoup moins dangereux qu'on ne pourrait le craindre. Ils transforment l'hémoglobine *in situ*, dans le globule lui-même, sans altérer sa constitution anatomique, et quand on en suspend l'usage, le sang redevient normal en peu de temps.

— J'ai complété l'étude générale des corps méthémoglobinisants par celle de quelques-uns des plus intéressants au point de vue pratique : le nitrite d'amyle, le nitrite de sodium, la kairine, le ferricyanure de sodium, les chlorates.

Dans le cours de ces expériences, dont les détails ne peuvent être rapportés, j'ai remarqué que les substances méthémoglobinisantes produisent des effets variables suivant les espèces animales et parfois suivant les individus. Il est, par suite, difficile d'en préciser le degré de toxicité et on peut expliquer ainsi pourquoi on a vu parfois survenir chez l'homme des accidents graves, par exemple avec les chlorates, à la suite de l'administration de doses habituellement bien supportées.

8. Étude de la médication ferrugineuse (Nos 130, 147, 151, 156, 157, 214).

Ces diverses publications contiennent une étude complète de l'action physiologique et thérapeutique du fer. On y trouve un exposé didac-

tique et critique des principaux travaux qui ont été faits sur la pharmacodynamique du fer, en même temps qu'un résumé de recherches personnelles s'appuyant sur un grand nombre d'observations cliniques dont quelques-unes ont été utilisées par M. Moriez dans sa thèse de concours (1880).

Il résulte de ces recherches cliniques que le fer est le médicament en quelque sorte spécifique de l'anémie et en particulier de l'anémie spontanée ou chlorose.

Dans cette dernière maladie, le déficit du fer dans le sang s'élève communément à 2^{gr},50 ou même à 3 grammes, quantité considérable que les malades retrouvent d'autant moins facilement dans les aliments qu'elles ont le plus souvent des troubles digestifs. D'où la nécessité d'introduire dans l'organisme du fer en nature pour reconstituer l'hémoglobine et rendre normale l'évolution des hématies.

Il faut donner la préférence aux protosels de fer, facilement attaqués par l'acide chlorhydrique du suc gastrique, et même, dans certains cas, faciliter cette action par l'administration de limonade chlorhydrique après les repas.

En suivant la réparation sanguine des malades en traitement, à l'aide des procédés précédemment signalés, j'ai constaté que le fer excite d'abord la production des hématies, que, plus tard, il fait accroître la proportion d'hémoglobine contenue dans ces éléments altérés et facilite ainsi la reconstitution anatomique du sang.

La propriété des ferrugineux bien choisis d'augmenter la charge des hématies en hémoglobine est tellement prononcée qu'elle s'exerce même dans le cas d'anémie grave, lorsque l'organisme ne peut plus former une quantité suffisante d'hématies. En effet, dans ces conditions, lors même que le nombre des globules rouges n'augmente pas ou diminue, le fer détermine encore une élévation notable dans la proportion de matière colorante contenue dans les hématies considérées individuellement.

— Je ne me suis pas borné à montrer que le fer est le médicament

par excellence de l'anémie, j'ai cherché à établir que l'action du fer est due à l'assimilation de ce principe et que nul autre médicament ne peut le remplacer.

La nécessité de la fixation du fer dans l'organisme a été démontrée dans le travail fait en commun avec le professeur Regnauld (147) sur le ferrocyanure de potassium.

Ce médicament, dans lequel le fer est combiné avec un radical organique, le cyanogène, traverse l'économie sans laisser aucune trace de son passage et sans contribuer à la réparation hématique.

C'est la confirmation indirecte des résultats obtenus à l'aide des ferrugineux actifs.

Pour compléter ces recherches, j'ai fait l'étude comparative des effets produits chez les chlorotiques par les principaux médicaments regardés comme capables de favoriser la reconstitution du sang. J'ai d'abord mis à l'essai le manganèse, recommandé par Trousseau, qui l'associait au fer dans les cas en apparence rebelles à la médication martiale pure. A cet effet, je me suis servi du protochlorure de manganèse parfaitement pur, administré aux mêmes doses que les sels solubles de fer. Au bout de plusieurs mois de traitement, l'état des malades n'était pas sensiblement modifié. Le manganèse ne peut donc pas être considéré comme un succédané du fer.

J'ai entrepris des essais analogues avec l'arsenic administré, soit par la bouche sous diverses formes, soit en injections sous-cutanées. Cette fois encore les résultats pharmacothérapiques ont été nuls.

Il en est fait mention dans une thèse faite sous ma direction par M. Delpeuch (*De l'action de l'arsenic sur le sang*, Paris, 1880). M. Delpeuch a trouvé que, lorsque la dose d'arsenic n'atteint pas au moins 0gr,01 par 24 heures, les modifications du sang sont insensibles. A dose plus élevée, et non toujours bien supportée, le nombre des globules diminue notablement, mais le pouvoir colorant du sang reste à peu près le même, les globules devenant un peu plus riches en hémoglobine.

Il restait encore à rechercher si les chlorotiques ne pouvaient pas

emprunter le fer dont elles ont besoin à l'alimentation, et si le traitement ferrugineux n'agit pas chez elles, comme certains auteurs l'ont admis, en stimulant l'appétit et en relevant les forces digestives.

Pour élucider ce point important, j'ai eu recours à l'hydrothérapie d'une part, de l'autre aux inhalations d'oxygène. Mes observations sur les effets de l'hydrothérapie montrent qu'à l'aide de l'eau froide on peut facilement et assez rapidement obtenir une amélioration sensible dans les cas peu graves. L'appétit renaît, les forces reviennent, la peau se colore légèrement, le nombre des globules rouges augmente. Mais au bout de peu de temps (quinze jours à trois semaines), le bénéfice acquis ne s'accentue pas ; les globules nouvellement formés restent imparfaitement développés, en un mot la lésion du sang persiste, et cela même dans les cas où le traitement est poursuivi pendant deux, trois ou quatre mois.

Les inhalations d'oxygène m'ont donné des résultats très analogues. Elles stimulent le mouvement nutritif, sans modifier la lésion du sang.

Les hématies sont produites en plus grand nombre, mais restent tout aussi altérées ; parfois même elles contiennent d'autant moins d'hémoglobine qu'elles sont plus abondantes.

Après avoir constaté ces faits chez les chlorotiques soumises les unes au manganèse, les autres à l'arsenic, d'autres encore à l'hydrothérapie, j'ai prescrit chez toutes un traitement ferrugineux, et dans tous les cas j'ai obtenu promptement, soit une guérison définitive, soit tout au moins une guérison temporaire. Plusieurs fois j'ai pu suivre mes malades pendant plusieurs années, et la conclusion générale à laquelle je suis arrivé peut se formuler ainsi :

Le fer exerce, grâce à son rôle dans la constitution du globule sanguin, une action spéciale qu'aucun médicament, qu'aucune pratique thérapeutique ne peuvent suppléer. Cette action se traduit, dans un sang où les hématies sont déviées de leur évolution normale, par un retour plus ou moins rapide au type physiologique.

9. **Effets physiologiques des inhalations d'oxygène** (Nos 151, 157, 158).

Les inhalations d'oxygène faites à la dose d'au moins 30 litres par jour excitent le mouvement nutritif. Elles augmentent l'appétit, élèvent très légèrement la température, accélèrent la circulation et accroissent le poids du corps, quand le sujet sur lequel on expérimente n'est pas soumis à un régime d'entretien uniforme.

Sur le sang, l'oxygène exerce une action très nette : il excite la formation des hématoblastes et des globules rouges et élève de 5 à 10 p. 100 le contenu de ces éléments en hémoglobine. Mais ces effets sont très passagers : dès que les inhalations sont suspendues, le sang reprend rapidement sa constitution anatomique primitive.

Les inhalations d'oxygène provoquent encore, quand on dépasse une certaine dose, une légère ivresse et des fourmillements dans les extrémités (voir thèse du Dr Aune, 1880).

§ II. — Thérapeutique appliquée

1. **Des médications. Des agents physiques et naturels** (Nos 200, 220, 225, 236, 241).

Mes leçons de thérapeutique sur les médications échappent à l'analyse. J'ai indiqué dans l'introduction la manière dont elles ont été conçues et à plusieurs reprises, dans la partie analytique, j'ai cité quelques-unes des questions qui y sont traitées.

2. **Traitement du choléra par les injections intraveineuses. Injections salines hypodermiques** (Nos 190, 191, 235, 288).

Pendant le collapsus asphyxique du choléra, le sang est épaissi et surchargé d'acide carbonique, ce qui diminue considérablement sa transpirabilité, c'est-à-dire sa vitesse d'écoulement par les capillaires. Pour remédier à cet état, divers médecins ont eu recours, à l'exemple de Th. Latta, aux injections veineuses, intravasculaires ; mais cette méthode a été jugée en général défavorable ou au moins inutile.

Après avoir fait des expériences sur les animaux avec un liquide nouveau, ayant la propriété de conserver intacts les éléments du sang et qui, introduit dans la circulation, diminue ou enraye la transsudation intestinale à cause de sa richesse en sulfate de soude, je n'ai pas craint d'essayer sur une large échelle les injections intraveineuses à haute dose comme traitement du collapsus algide.

La méthode a été appliquée à 90 malades, tous gravement atteints, et la plupart dans un état désespéré. Malgré les très mauvaises conditions dans lesquelles se trouvaient ces malades dans le service spécial de l'hôpital Saint-Antoine, j'ai obtenu 27 guérisons, soit 30 p. 100 de guérisons (pour les transfusés seuls).

A cette occasion, je me suis efforcé de poser les indications des injections intraveineuses et à en décrire les effets immédiats et éloignés.

Les effets immédiats sont frappants. Voici la description que j'en ai donnée (191) :

Lorsque les malades sont dans le collapsus complet, sans pouls, sans voix, les paupières à demi fermées sur des yeux atones et commençant à se dessécher, on croirait assister à une véritable résurrection. Après la pénétration dans la veine d'une certaine quantité de liquide, l'œil s'ouvre, s'humecte de larmes et reprend l'expression de la vie. Le malade regarde encore d'un air indifférent ce qui se passe autour de lui, il semble sortir d'un rêve, il entend et la connaissance lui revient. Bientôt la coloration cyanique du visage s'efface, le pouls redevient sensible, le malade retrouve une voix forte et bien timbrée pour déclarer qu'il se sent mieux et pour demander à boire. En quelques minutes, on a transformé un être insensible et cadavérisé en un individu encore plein de forces. L'espérance du médecin renaît et cette preuve éclatante de la puissance de son art l'encourage à la lutte....

Je signalerai encore, entre autres faits intéressants, l'abaissement, dans quelques cas, de la température rectale, et la signification pronostique de cette grave particularité ; la possibilité de distinguer, par l'état du sang, le collapsus proprement dit de la réaction asphyxique.

Je crois avoir démontré que l'injection intraveineuse est, chez les cholériques, d'une exécution facile ; qu'elle est exempte de dangers et qu'elle constitue le traitement le plus actif et le plus rationnel de l'attaque de collapsus.

Encouragés par mon exemple, divers médecins n'ont pas craint de mettre en œuvre la même pratique. Je citerai entre autres M. le Dr Rouvier (de Toulon), M. le Dr Ricardo Pérez Valdès (de Madrid), MM. Gaillard et Lesage.

— Depuis quelques années, la pratique des injections intraveineuses est entrée dans une nouvelle phase.

L'étude en a été reprise expérimentalement par MM. Dastre et Loye, et un certain nombre de chirurgiens ont pensé pouvoir en obtenir des effets de désinfection générale de l'organisme.

J'avais déjà essayé antérieurement ces injections dans des maladies infectieuses, sans en tirer grand avantage. Il ne me semble pas que les tentatives récemment faites dans ce sens aient été plus heureuses.

Mais les injections salines sont restées dans la pratique chirurgicale comme procédé remarquable de remontement des forces, et elles sont couramment utilisées, en cas de grandes opérations, pour prévenir ou pour dissiper l'état de collapsus désigné sous le nom de choc opératoire.

Divers praticiens ont fait voir que pour atteindre ce but, il n'est pas nécessaire d'employer la voie veineuse : il suffit de faire l'injection dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Je fais usage de ces injections hypodermiques depuis une dizaine d'années et les considère comme un des procédés les plus remarquables de la médication sthénique.

3. Traitement de la chlorose (Nos 214, 220, 249, 288).

Les études précédemment analysées, d'une part sur les conditions dans lesquelles l'anémie chlorotique survient et tend à se perpétuer, de l'autre, sur l'action du fer, m'ont conduit à formuler un

traitement de la chlorose dont l'efficacité me semble remarquable.

Il comprend trois ordres de moyens : le repos au lit, le régime, le fer sous une forme convenable.

Chacun de ces moyens répond à une indication particulière et importante, de sorte que le traitement doit être appliqué dans son entier si l'on veut en assurer le succès.

Le repos empêche la destruction trop active des hématies et fait disparaître la neurasthénie. C'est la partie la plus originale du traitement et non la moins efficace.

Le régime combat la gastropathie des chlorotiques. Sans aller aussi loin que Meinert, qui considère la chlorose comme une des formes de la maladie du corset, j'ai observé d'étroites relations entre les gastropathies de diverses origines et la chlorose.

Le praticien doit être averti que si la gastropathie n'est pas la cause la plus active dans l'éclosion de la maladie, elle constitue souvent un obstacle à la guérison et une condition prédisposant aux rechutes.

Aussi, en cas d'affection gastrique dépassant les limites habituelles de la dyspepsie banale des chlorotiques, est-il nécessaire d'instituer un traitement s'adressant directement à l'état gastrique ou gastro-intestinal.

Le fer, nous l'avons dit (p. 207), vient compléter, à titre de médicament spécialement approprié à la nutrition globulaire, les effets obtenus à l'aide des deux autres moyens.

Pour assurer la digestion du fer, en cas d'insuffisance de la sécrétion stomacale, je fais prendre une demi-heure environ après les repas au moment desquels le fer a été ingéré, une certaine quantité de limonade chlorhydrique.

Ainsi traitée, la chlorose est devenue d'une guérison facile et sûre.

4. Traitement des gastrites chroniques (N°s 236, 244, 256, 270).

Dans mon cours sur les médications, j'ai fait une étude détaillée, à l'aide d'un grand nombre d'observations personnelles, de tous les moyens préconisés dans les affections stomacales.

La plupart de ces moyens sont inutiles ou même nuisibles. Les maladies de l'estomac ne sont justiciables que d'un très petit nombre d'agents thérapeutiques. Ce qui rend la guérison des dyspeptiques difficile, c'est que, dans la plupart des cas, à la maladie initiale vient s'adjoindre un état névropathique qui complique singulièrement la situation.

Plus j'étudie cette question et plus je suis convaincu que la névrose apparaît à une époque éloignée du début de l'affection organopathique, et que le meilleur moyen d'éviter les états complexes, résistants au traitement, est de faire un diagnostic précoce de l'état gastrique, de manière à pouvoir instituer un régime et une hygiène convenables.

Nous avons vu que le diagnostic est singulièrement facilité par l'étude de la fonction chimique et motrice de l'estomac. A cet égard les procédés que j'ai recommandés rendent des services considérables en permettant de déterminer, avant d'entreprendre le traitement des malades, l'état exact du fonctionnement de l'estomac.

Je n'utilise dans le traitement des gastropathies, indépendamment du régime, que certains corps inertes, les solutions salines, et les moyens physiques (révulsifs, massage, lavage stomacal et intestinal, hydrothérapie).

Parmi les poudres inertes, l'emploi du sous-nitrate de bismuth, à jeun et à haute dose, mérite une mention toute particulière.

Kussmaul et Fleiner l'ont préconisé dans le traitement de l'ulcère de l'estomac.

J'en ai étendu les indications, en l'employant dans toutes les formes douloureuses des gastropathies.

Fleiner pense que le bismuth agit surtout en diminuant l'hyperchlorhydrie et qu'il est contre-indiqué dans les autres états gastriques. Après l'avoir administré à plusieurs centaines de malades atteints d'affections très diverses, je crois pouvoir dire que c'est un *merveilleux sédatif*.

Il n'échoue guère que dans les formes douloureuses du cancer. Chose curieuse, on peut en continuer l'emploi, même en cas d'ulcère chro-

nique, pendant des mois entiers sans provoquer le moindre signe d'intoxication.

Quelques-uns de mes malades ont pris ainsi jusqu'à 1 kilo et plus de bismuth, sans interruption dans le traitement. M. Mathieu a observé des faits analogues.

— Parmi les médicaments-aliments dont j'ai contribué à répandre l'usage, je citerai le képhir, dont j'ai étudié les effets et précisé les indications.

Lorsque celles-ci sont nettes, on obtient de l'usage du képhir (régime absolu ou mixte) des résultats excellents, alors même qu'il existe des lésions graves de l'estomac.

Ainsi, dans le cancer non encore très avancé dans son évolution, l'alimentation képhirique rend souvent de grands services.

5. Emploi de l'acide lactique à haute dose.

L'acide lactique est un bon médicament dont les usages étaient méconnus avant mes recherches. J'ai démontré qu'il pouvait être employé sans inconvénient à haute dose (jusqu'à 20 grammes par jour chez l'adulte) et que dans nombre de cas ces hautes doses étaient nécessaires.

1° *Traitement de la diarrhée verte des nourrissons et de l'entérite chronique* (N°s 204, 210, 224). — La coloration verte des garde-robes dans cette variété de diarrhée est due à une matière produite par un bacille qui a été étudié par mon interne, M. Lesage. Comme cette affection est liée à un état gastrique, j'ai eu l'idée de le combattre par l'acide lactique dans l'espoir d'améliorer les digestions et d'agir en même temps sur la cause pathogène.

Je le fais prendre en solution à 2 p. 100 à une dose variant, suivant l'âge de l'enfant, de 60 centigrammes à 1gr,50 par vingt-quatre heures.

Les résultats obtenus sont excellents et ma pratique a été adoptée par un grand nombre de médecins.

— L'acide lactique produit également de très bons effets dans

l'entérite chronique des adultes lorsque celle-ci survient dans le cours d'une gastropathie avec insuffisance de la sécrétion gastrique. Dans ces cas, je le prescris sous forme de limonade à la dose de 10 à 20 grammes par jour.

2° *De l'acide lactique à haute dose dans la fièvre typhoïde* (N° 233). Cette limonade lactique (10 à 20 grammes pour un litre) est un adjuvant utile du traitement de la fièvre typhoïde par les bains froids. On peut en continuer l'usage pendant plus d'un mois sans voir survenir le moindre signe d'intolérance. Depuis environ douze ans, tous mes typhoïdiques sont traités exclusivement par les bains et l'acide lactique à haute dose. Cette méthode est celle qui m'a donné les meilleurs résultats.

6. Traitement de la pneumonie par les inhalations de nitrite d'amyle (N° 254).

Tous les auteurs, sans exception, qui ont parlé de l'emploi thérapeutique du nitrite d'amyle, ont considéré ce corps comme dangereux. Ils ont recommandé de l'utiliser avec grande circonspection et de n'en faire respirer que 4 à 6 gouttes par séance !

Les expériences sur les poisons méthémoglobinisants, que j'ai précédemment rappelées (p. 203) m'ont fait voir que cet agent est le type des substances attaquant l'hémoglobine *in situ*, dans le globule même, sans entraîner de destruction des éléments. On peut donc sans danger recourir à de hautes doses.

Je suis arrivé en une seule séance à faire respirer à des malades 60, 80 et même 100 gouttes de nitrite d'amyle sur une compresse, sans produire d'accidents. On n'avait jusqu'alors aucune idée des effets thérapeutiques produits par de telles doses.

Ils sont d'une grande puissance, mais assez fugitifs.

Après avoir essayé les inhalations à haute dose dans diverses maladies pulmonaires, je ne puis les recommander que dans les congestions du poumon et dans la pneumonie.

Le médicament ne me paraît avoir aucune action sur le pneumocoque.

Les effets qu'on en obtient paraissent être liés à l'action du nitrite d'amyle sur la circulation pulmonaire.

C'est à partir de janvier 1893 que je pris la résolution d'essayer le traitement de la pneumonie par les inhalations de nitrite d'amyle à haute dose. J'en ai obtenu de si bons résultats que cette pratique est devenue courante dans mon service.

Le bénéfice du traitement est surtout marqué lorsque celui-ci est commencé avant la période d'hépatisation grise. Dans ces conditions, la durée de la maladie est parfois sensiblement abrégée.

A l'hôpital Saint-Antoine, depuis l'institution de ce mode de traitement, la mortalité par pneumonie a varié, suivant les années, de 13 à 21 p. 100.

C'est encore une mortalité élevée ; mais il faut tenir compte de deux faits : la plupart de nos malades sont des alcooliques ; beaucoup d'entre eux arrivent à l'hôpital du sixième au neuvième jour de la maladie avec des lésions étendues et à une période avancée de l'hépatisation.

7. Des inhalations d'oxygène dans la dyspepsie et contre le vomissement (Nos 151, 158).

J'ai reconnu que les inhalations d'oxygène pouvaient être d'un grand secours chez les dyspeptiques, et que sous leur influence on voyait cesser dans un grand nombre de cas le phénomène *vomissement*, surtout lorsque celui-ci est d'origine nerveuse.

Ce résultat a été depuis confirmé par un grand nombre de médecins.



LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1864.

1. Deux observations de ramollissement cérébral par thrombose. (*Bull. de la Soc. anat.*, p. 461.)
2. Ramollissement cérébral dû à de nombreuses embolies, dont le point de départ était une concrétion polypiforme très volumineuse, implantée sur une ulcération athéromateuse du tronc brachio-céphalique. (*Ibid.*, p. 506.)
3. Deux observations de tumeurs de la dure-mère. (*Ibid.*, p. 87 et 442.)
4. Anévrysme de la crosse de l'aorte, compression de la veine cave supérieure et oblitération partielle de cette veine. (*Ibid.*, p. 109.)
5. Cancer encéphaloïde du rein droit, cancer du cœur, kyste séreux flottant dans l'intérieur du ventricule droit, cancer du poumon. (*Ibid.*, p. 521, et *Union médicale.*)
6. Cancer généralisé avec cancer de la dure-mère. (*Bull. de la Soc. anat.*, p. 355.)
7. Étude sur deux cas de dégénérescence dite amyloïde ou cireuse. (*Comptes rendus des mém. de la Soc. de biologie*, p. 207.)

1865.

8. Arthrite cervicale. Compression de la moelle. Mort subite par compression du bulbe. (*Bull. de la Soc. anat.*, p. 126.)
9. De la paralysie générale précédée d'une affection de la moelle. Rapport fait à la Société méd. d'observation sur la candidature de M. Magnan. (*Bull. de la Soc. méd. d'observ.*, p. 182.)
10. Étude sur le tissu interstitiel des parties blanches des centres nerveux, en commun avec M. Magnan. (Communication faite à la Soc. micrographique le 6 août 1865, *Journ. de l'anal. et de la phys.*, p. 107; 1867.)
11. Tubercules du cerveau et du cervelet chez un enfant scrofuleux, par M. Obédénare. Examen microscopique des tumeurs cérébrales, par M. Hayem. (*Bull. de la Soc. anat.*, p. 185.)
12. Note sur un cas d'endopéricardite ulcéreuse à forme typhoïde, en commun avec M. Dnguet. (*Comptes rendus de la Soc. de biologie. Mém.*)

13. Note sur un cas de tumeur ganglionnaire comprimant la trachée, pour servir à l'histoire de l'engorgement des ganglions bronchiques chez l'adulte. (*Gaz. hebd. de médecine et de chirurgie*, p. 85.)

14. Gastrite phlegmoneuse. Infiltration purulente des parois de l'estomac, par le Dr Ch. Morel. Examen de la pièce par M. Hayem. (*Bull. de la Soc. anat.*, p. 625.)

15. Mal de Pott, arthrite vertébrale. (*Ibid.*, p. 429.)

16. Mal de Pott. (*Ibid.*, p. 121.)

17. Mal de Pott avec pénétration de l'abcès dans le poumon droit. (*Ibid.*, p. 375.)

18. Abcès symptomatique d'une affection tuberculeuse des cartilages costaux; tuberculisation pulmonaire et intestinale. (*Ibid.*, p. 424.)

19. Nécrose du tibia; dégénérescence amyloïde et tuberculisation secondaire. (*Ibid.*, p. 435.)

20. Hypertrophie d'une partie des os du crâne chez un enfant rachitique. (*Ibid.*, p. 361.)

21. Luxation double et incomplète du radius en avant. (*Ibid.*, p. 56.)

22. Examen histologique dans un cas de dégénérescence amyloïde généralisée, en commun avec M. Duguet. (*Comptes rendus des séances de la Soc. de biologie*, p. 149.)

23. Dégénérescence amyloïde du tissu cellulo-adipeux. (*Ibid.*, p. 181.)

24. Sur la dégénérescence amyloïde du tube digestif. (*Ibid.*, p. 191.)

25. Tumeurs du testicule chez les enfants; rapport sur la candidature de M. Louvet. (*Bull. de la Soc. anat.*, p. 520.)

26. Sur un kyste volumineux et unique de l'un des reins, pris pendant la vie pour un kyste du foie; rapport sur la candidature de M. Obédénare. (*Ibid.*, p. 335.)

27. Affection rhumatismale suraiguë, chorée, endopéricardite, pleurésie double. (*Recueil des travaux de la Soc. méd. d'observation* et *Gaz. des hôpitaux*.)

1886.

28. Sur un cas d'encéphalite spontanée. (*Comptes rendus des séances de la Soc. de biologie*, p. 149.)

29. Anévrysme d'une branche de l'artère sylvienne gauche, ayant déterminé une hémorragie cérébrale. (*Ibid.*, p. 85.)

30. Note sur un cas d'hémorragie cérébrale liée à l'artérite (artério-sclérose) et à diverses espèces d'anévrysme du système vasculaire de l'encéphale. (*Ibid.*, p. 127.)

31. Note sur un cas de névrome médullaire, développé dans l'épaisseur du cerveau. (*Ibid. Mém.*, p. 107.)

32. Note sur les altérations des muscles dans les fièvres et particulièrement dans la variole. (*Ibid.*, p. 93.)

33. Hypertrophie ancienne du cœur, broncho-pneumonie. (*Rec. des travaux de la Soc. méd. d'observation*, p. 226.)

34. Sur les mouvements dits amiboïdes, observés particulièrement dans le sang, en commun avec M. Hénocque. (*Arch. gén. de méd.*, juin et juillet.)

1867.

35. Paralysie ascendante aiguë. (*Gaz. des hôpitaux*, p. 405.)

1868.

36. Étude sur les diverses formes d'encéphalite. (*Thèse de Paris*, avec 2 planches.)

37. Sur la thrombose par artérite du tronc basilaire comme cause de mort rapide. (*Arch. de phys. norm. et path.*, p. 270, une pl.)

38. Pathogénie des hémorragies musculaires dans les fièvres graves. (*Comptes rendus des séances de la Soc. de biologie.*)

39. Hématome des muscles droits de l'abdomen dans le cours de la phtisie pulmonaire; observation de M. Reverdin; examen microscopique par M. Hayem. (*Bull. Soc. anat.*, p. 612.)

40. Endocardite végétante, embolies spléniques et cérébrales, infarctus viscéraux multiples, ramollissement cérébral. (*Ibid.*, p. 408.)

41. Varices enflammées des membres inférieurs, embolies pulmonaires, mort subite. (*Ibid.*, p. 126.)

42. Kyste de l'ovaire avec adhérences multiples ayant comprimé le rectum et déterminé des signes d'étranglement; dilatation énorme du gros intestin. (*Ibid.*, p. 102.)

43. Sur l'éléphantiasis de la verge; rapport sur la candidature de M. Labory. (*Ibid.*, p. 455.)

44. Infarctus du rein cicatrisé, péricardite scléro-athéromateuse. (*Ibid.*, p. 228.)

1869.

45. Note sur deux cas de méningite cérébro-spinale tuberculeuse, liée à la tuberculose miliaire généralisée. (*Comptes rendus de la Soc. de biologie*, p. 287.)

46. Note sur un cas d'atrophie musculaire progressive avec lésion de la moelle. (*Arch. de phys. norm. et path.*, p. 263, 1 pl.)

47. Tumeur sarcomateuse du médiastin. Compression des pneumogastriques et des récurrents. (*Ibid.*, p. 651.)

48. Gliosarcomes de la pie-mère, compression et oblitération des artères sylviennes, ramollissement cérébral consécutif. (*Ibid.*, p. 126.)

49. Recherches sur les rapports existant entre la mort subite et les altérations vasculaires du cœur dans la fièvre typhoïde. (*Ibid.*, p. 701, 1 pl.)

50. Stéatose aiguë des muscles dans la variole. (*Ibid.*, p. 319.)

51. Altérations musculaires consécutives à la paralysie infantile. (*Ibid.*, p. 256.)

52. Dothiénentérie, vastes foyers hémorragiques dans les deux muscles droits de l'abdomen, par M. Foucault; examen microscopique, par M. Hayem. (*Bull. de la Soc. anat.*, p. 498.)

53. Endartérite aortique, rétrécissement et insuffisance aortiques, embolies pulmonaires. (*Ibid.*, p. 146.)

54. Endocardite aiguë végétante, entée sur une endocardite ancienne d'origine rhumatismale. (*Ibid.*, p. 159.)

55. Endocardite mitrale et aortique, végétations calcifiées des sigmoïdes aortiques, arrêt brusque et mécanique de la circulation, en commun avec M. J. Cazalis. (*Ibid.*, p. 263.)

56. Insuffisance aortique, péricardite et hypertrophie du cœur. (*Ibid.*, p. 24.)

57. Sur l'anévrysme du cœur, rapport sur la candidature de M. Joffroy. (*Ibid.*, p. 516.)

58. Des bronchites (pathologie générale et classification). (*Thèse de concours pour l'agrégation.*)

59. Laryngite tuberculeuse et phlegmon diffus du cou. (*Bull. de la Soc. anat.* p. 136.)

60. Lésions des cordes vocales dans la phtisie laryngée. (*Ibid.*, p. 455.)

61. Cirrhose hypertrophique du foie et échinocoques multiples. (*Ibid.*, p. 503.)

62. Lésions intestinales de la dysenterie chronique, tumeur énorme du foie, infarctus de cet organe. (*Ibid.*, p. 237.)

63. Rétention d'un calcul dans le bassinet, atrophie rénale, cystite purulente, dégénérescence amyloïde. (*Bull. de la Soc. anat.*, p. 11.)

64. Myosite suppurée suraiguë; rapport sur la candidature de M. Foucault. (*Ibid.*, p. 509.)

65. Note sur la suppuration étudiée sur le mésentère, la langue et le poumon de la grenouille. (*Comptes rendus de la Soc. de biologie. Mém.*, p. 35.)

66. Note sur les phénomènes consécutifs à la stase veineuse, observés sur la membrane natatoire de la grenouille et la possibilité de l'hémorragie par diapédèse. (*Ibid.*, p. 53.)

67. Note sur l'état de l'épithélium des vaisseaux du mésentère irrité. (*Ibid.*, p. 343.)

1870.

68. Ulcérations intestinales consécutives à la section de la moelle épinière, en commun avec M. Liouville. (*Ibid.*, p. 113.)

69. De la cicatrisation des muscles à la suite des sections sous-cutanées. (*Ibid.*, p. 53.)

70. Lésions des artères dans deux cas de purpura hemorragica. (*Ibid.*, p. 24.)

71. Au moment de la convalescence d'une pneumonie franche, mort subite due à des embolies pulmonaires qui avaient pour point de départ des veines variqueuses non enflammées des membres inférieurs. (*Ibid.*, p. 161.)

72. Description des premières phases des abcès métastatiques du foie. (*Ibid.*, p. 84.)

73. Expériences sur la production de l'infection purulente chez le chien. (*Ibid.*, p. 115.)

74. Sur l'anatomie et la physiologie pathologiques de l'œdème du membre inférieur après ligature de la veine cave et section du nerf sciatique. (*Ibid.*, p. 7.)

75. L'examen de la sérosité des vésicatoires paraît démontrer que le sang ne renferme pas d'acide urique dans quelques maladies aiguës et chroniques. (*Ibid.*, p. 10.)

76. Des myosites symptomatiques. (*Arch. de phys. norm. et path.* avec 5 pl., 1870-1871.)

77. Observation de stomato-pharyngite pseudo-membraneuse (diphtéritique). (*Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, p. 461.)

78. Note sur le mécanisme de la suppuration, communiquée à l'Académie de médecine, janvier. (*Réunion des notes* 65, 66, 67, broch. Paris.)

1871.

79. Phlébite suppurée des sinus craniens à la suite d'un érysipèle de la face. (*Bull. de la Soc. anat.*, p. 11.)

80. Note sur l'anatomie pathologique du scorbut. (*Mém. de la Soc. de biologie*, p. 3.)

81. Relation clinique de l'épidémie de scorbut observée à la Charité pendant les mois de janvier, février et mars. (*Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, et broch.)

82. Relation d'une épidémie de gastro-entérite ulcéreuse observée à la Charité à la fin du siège de Paris. (*Comptes rendus des séances de la Soc. de biol.*, p. 7.)

83. Les embolies capillaires dans la pyohémie. (*Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, p. 291.)

84. Examen microscopique du foie dans un cas d'infection purulente. (*Bull. de la Soc. anat.*, p. 95.)

1872.

85. Des hémorragies intrarachidiennes. (*Thèse de concours pour l'agrégation*. Paris.)

86. Éruption phlycténoïde par lésions du nerf médian. (*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, p. 139, 1871, et p. 14, 1872.)

87. Note sur deux cas de lésions cutanées consécutives à des sections de nerfs. (*Arch. de phys. norm. et path.*, p. 212.)

88. Expériences sur la septicémie. (*Comptes rendus des séances de la Soc. de biologie*, p. 163.)

89. Septicémie produite par l'injection d'un liquide putride sans odeur, chez le lapin. (*Ibid.*, p. 55.)

1873.

90. Revue des sciences médicales en France et à l'étranger, de 1873 à 1898.

91. Observation pour servir à l'histoire des tubercules de la moelle épinière. (*Arch. de physiol. norm. et path.*, p. 431.)

92. Lésions de la moelle épinière consécutives à l'arrachement du nerf sciatique. (*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, p. 286.)

93. Pachyméningite spinale hémorragique chez le lapin. (*Ibid.*, p. 322.)

94. Des altérations de la moelle consécutives à l'arrachement du nerf sciatique chez le lapin. (*Arch. de phys. norm. et path.*, 1 pl., p. 504.)

95. Structure histologique d'une cicatrice du cerveau. (*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, p. 53.)

96. Arrêt de la circulation par endocardite aortique; rapport sur la candidature de M. Cazalis. (*Bull. de la Soc. anat.*, p. 61.)

97. Mort subite par rupture incomplète de l'oreillette gauche. (*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, p. 308.)

98. Recherches histologiques sur la cirrhose hypertrophique du foie. (*Ibid.*, p. 327.)

99. Recherches histologiques sur l'infection purulente. (*Ibid.*, p. 1.)

100. Note sur un cas de sclérostome armé, observé sur le canard et coïncidant avec une pneumonie parasitaire. (*Ibid.*, p. 295.)

101. Recherches anatomiques sur le choléra. (*Soc. méd. des hôpitaux*, p. 263, et *Union médicale.*)

102. De la pathogénie des symptômes du choléra. (*Ibid.*, p. 390.)

1874.

103. Myélite aiguë apoplectiforme. (*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, p. 216.)

104. Note sur deux cas de myélite aiguë centrale et diffuse, avec 2 pl. (*Arch. de phys. norm. et path.*, p. 603.)

105. Des altérations de la moelle consécutives aux lésions des nerfs. (*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, p. 157.)

106. Sur les altérations de la moelle consécutives à l'arrachement et à la résection du nerf sciatique chez le lapin. (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, t. LXXVIII, p. 291.)

107. Des altérations musculaires dans les maladies chroniques. (*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, p. 69.)

108. Sarcome embryonnaire du poumon droit, en commun avec M. Graux. (*Ibid.*, p. 3.)

109. Épithélioma à cellules cylindriques du corps de l'utérus, thromboses et phlébolithes dans les plexus ovariens, embolies pulmonaires, mort subite, en commun avec M. Graux. (*Bull. de la Soc. anat.*, p. 477.)

110. Gangrène de la plèvre, broncho-pneumonie, perforation pleuro-pulmonaire, empyème, pneumonie disséquante avec élimination de la plus grande partie de la plèvre droite, infection putride. (*Ibid.*, p. 313.)

111. Kyste hydatique du foie ouvert dans les voies biliaires, coliques hépatiques; angiocholite avec accès fébriles intermittents; mort par péritonite à la suite d'une ponction exploratrice, en commun avec M. Graux. (*Arch. de physiol. normale et path.*, p. 145.)

112. Contribution à l'étude de l'hépatite interstitielle chronique avec hypertrophie (cirrhose hypertrophique), avec 2 pl. (*Ibid.*, p. 126.)

113. Ténia d'une variété particulière trouvé dans le gros intestin d'un canard. (*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, p. 212.)

1875.

114. Des altérations médullaires provoquées par les lésions des nerfs. (*Comptes rendus des séances de la Soc. de biol.*, p. 289 et 426.)

115. De la méningite comme complication de l'érysipèle de la face. Leçons cliniques faites à la Charité. (*France médicale* et br.)

116. Recherches sur l'anatomie pathologique des atrophies musculaires (mémoire couronné par l'Académie de médecine) (Prix Portal 1875), avec 10 planches. (Paris, 1877.)

117. Leçons cliniques sur les manifestations cardiaques de la fièvre typhoïde, recueillies par M. Boudet (de Paris). (Clinique médicale de la Charité, suppléance de M. Bouillaud.) (*Progrès méd.* et broch.)

118. Sur un nouveau procédé pour compter les globules du sang, en commun avec M. A. Nachet (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, avril.) — Sur la numération des globules du sang, leçon recueillie par M. Dupérié. (*Gaz. hebdomadaire de méd. et de chir.*, p. 291.)

119. Maladie d'Addison; altérations caractéristiques des capsules surrénales. (*Bull. de la Soc. anat.*, p. 577.)

120. Lésions parasitaires simulant des tubercules miliaires chez une poule. (*Ibid.*, p. 756.)

121. Cirrhose hypertrophique avec ictère. (*Ibid.*, p. 401, et thèse de M. Hanot, 1876.)

1876.

122. Arthrite atloïdo-axoïdienne. Compression de la moelle. (*Comptes rendus des séances de la Soc. de biol.*, 16 déc., et *Gaz. des hôpitaux*.)

123. Atrophie musculaire progressive. (Art. du *Dict. encyclopédique des sc. méd.*, 2e série, t. XI.)

124. Considérations générales sur les maladies du système musculaire. Inflammation des muscles. Atrophie des muscles. (*Ibid.*, t. X.)

125. Ataxie locomotrice progressive ; symptômes céphaliques; myélite subaiguë ; atrophie musculaire ; examen de la moelle et du bulbe. (*Comptes rendus des séances de la Soc. de biol.*, p. 101.)

126. Lésions des nerfs et de la moelle consécutives à l'amputation des membres. (*Bull. de la Soc. anat.*, p. 684, 1875, et p. 230, 1876.)

127. Observation de purpura hemorragica. (*Comptes rendus des séances de la Soc. de biol.*, p. 232.)

128. Recherches sur la coloration du sang. (*Ibid.*, p. 316.)

129. Des caractères anatomiques du sang dans les anémies. (Trois notes. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, juillet.)

130. Note sur l'action du fer dans l'anémie. (*Ibid.*, novembre.)

131. Note sur un cas de polyurie guéri par l'opium. (*Comptes rendus des séances de la Soc. de biol.*, p. 83.)

1877.

132. Note sur un cas d'atrophie musculaire progressive avec paralysie labio-glosso-laryngée, par le Dr J. Worms. — Examen histologique, par M. Hayem. (*Arch. de phys. norm. et path.*, p. 406.)

133. Des degrés d'anémie. (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, p. 155, et *Union médicale*, 23 et 30 avril.)

134. Sur la nature et la signification des petits globules rouges du sang. (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 28 mai.)

135. Des caractères anatomiques du sang chez le nouveau-né pendant les premiers jours de la vie. (*Ibid.*, 21 mai.)

136. Sur l'évolution des globules rouges du sang des vertébrés ovipares. (*Ibid.*, 12 novembre.)

137 Sur l'évolution des globules rouges dans le sang des vivipares. (*Ibid.*, 31 décembre.)

138. Des altérations anatomiques du sang dans l'anémie. (*Congrès international des sciences médicales* ; 5e session, Genève.)

139. Note sur les caractères et l'évolution des hématoblastes chez les ovipares (*Comptes rendus des séances de la Soc. de biol.*, 24 novembre et 1er décembre. — *Gaz. méd.*, nos 2 et 4, 1878.)

140. Du dosage de l'hémoglobine par le procédé des teintes coloriées. (*Ibid.*, juin, et *Arch. de phys. normale et path.*, n° 6.)

1878.

141. Note sur un cas de troubles trophiques avec élévation de la température, consécutifs à une plaie intéressant plusieurs branches nerveuses. (*Arch. de phys. normale et path.*, 2e série, t. V, p. 90.)

142. Sur la formation de la fibrine du sang étudiée au microscope. (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 7 janvier.)

143. Des hématoblastes et de la coagulation du sang. (*Revue internationale des sciences*, mars.)

144. Note sur le sang du chat nouveau-né. (*Comptes rendus des séances de la Soc. de biol.*, 13 avril, et *Gaz. méd.*, no 21, p. 257.)

145. Sur la formation des globules rouges dans les cellules vaso-formatives. (*Ibid.*, 8 juin.)

146. Recherches sur l'évolution des hématies dans le sang de l'homme et des vertébrés. (*Arch. de phys. normale et path.*, 1re partie avec 2 planches, 1878, 2e et 3e parties avec 5 planches, 1879.)

147. Étude clinique sur le ferrocyanure de potassium, en commun avec M. le professeur J. Regnauld. (*Bull. gén. de thérapeutique*, mars, avec 2 planches.)

148. Recherches sur l'anatomie normale et pathologique du sang. Paris. Brochure réunissant les travaux compris sous les nos 118, 140, 129, 133, 130, 135, 134, 139, 136, 142, 144.)

1879.

149. Sur le stroma des globules rouges. (*Comptes rendus des séances de la Soc. de biologie*, p. 287.)

150. De la myélite consécutive à une lésion ancienne de la moelle. (*Ibid.*, p. 263.)

151. De la réparation du sang dans l'anémie (action de l'oxygène). (*Ibid.*, p. 177.)

1880.

152. Des altérations qualitatives de l'hémoglobine dans l'anémie. (*Comptes rendus des séances de la Soc. de biologie*, p. 25.)

153. Sur les caractères anatomiques du sang particuliers aux anémies intenses et extrêmes. (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 2 février.)

154. Sur les caractères anatomiques du sang dans les phlegmasies. (*Ibid.* Deux notes, 15 et 22 mars.)

155. Note sur la réparation du sang à la suite des maladies aiguës. (Lue à l'Académie de médecine le 2 décembre 1879 et publiée dans la *France médicale*, no 5, 1880.)

1881.

156. Leçons sur les modifications du sang sous l'influence des agents médicamen-

teux et des pratiques thérapeutiques. Émissions sanguines. Transfusion du sang. Fer. Ces leçons faites en 1881 ont été recueillies et rédigées par L. Dreyfus-Brisac (in-8 de 540 p., Paris, Masson, 1882.)

157. Des succédanés du fer. (*Comptes rendus des séances de la Soc. de biologie*, année 1880, p. 141.)

158. Sur les effets physiologiques et pharmacothérapiques des inhalations d'oxygène. (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 2 mai.)

159. Contribution à l'étude de la structure des hématoblastes. (*Gaz. méd.*, p. 479.)

160. De l'examen du sang au point de vue anthropologique. (*Bull. de la Société d'anthropologie*, 3 février.)

161. Du processus de coagulation du sang et de ses modifications dans les maladies. (*Soc. méd. des hôpitaux*, 11 février. — *Union médicale*, nos 80, 82 et 84.)

162. Sur l'application de l'examen anatomique du sang au diagnostic des maladies. (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 10 janvier.)

163. Cas de monstruosité, en commun avec M. Clado, interne des hôpitaux. (*Bull. de la Soc. anat.*, 30 décembre.)

1882.

164. De la valeur des injections sous-cutanées d'éther en cas de mort imminente par hémorragie. (Lue à l'Acad. de méd. — *Bull. de thérap.*, 30 décembre.)

165. Nouvelles recherches sur la coagulation du sang. Du rôle des éléments figurés dans la coagulation. (*Union médicale*, nos 115, 118, 121, 125, 129 et 132.)

166. De la crise hématique dans les maladies aiguës à défervescence brusque. (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 30 janvier.)

167. Sur le mécanisme de l'arrêt des hémorragies. (*Ibid.*, 3 juillet. — *Union médicale*, n° 96. — *Revue scientifique*, n° 2, 8 septembre.)

168. Note sur un cas de grossesse extra-utérine, en collaboration avec M. Giraudeau, interne des hôpitaux. (*Archives de tocologie*, août.)

1883.

169. Expériences démontrant que les concrétions sanguines, formées au niveau d'un point lésé des vaisseaux, débutent par un dépôt d'hématoblastes. *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 5 mars.)

170. Contribution à l'étude des altérations morphologiques des globules rouges. (*Arch. de phys. normale et path.*, 3e série, t. 1, p. 214.)

171. Des globules rouges à noyau dans le sang de l'adulte. (*Ibid.*, p. 363.)

172. De la crise hématique dans la fièvre intermittente. (*Ibid.*, t. 11, p. 247.).

173. Nouvelle contribution à l'étude des concrétions sanguines intravasculaires. (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 16 juillet.)

174. La formation des concrétions sanguines intravasculaires. (*Revue scientifique*, 21 juillet, n° 3.)

175. Sur les plaquettes du sang de Bizzozero, et sur le troisième corpuscule du sang de Norris. (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, t. XCVII, p. 458.)

176. Du rôle des hématoblastes dans la coagulation du sang. (*Archivio medico Italiano*, nov., et *Gazette hebd. de méd. et de chir.*)

177. Sur l'histogenèse de la fibrine. (*Gazetta medica Italiana Lombardia*, 27 décembre.)

178. Contribution à l'étude des lésions du bulbe consécutives à la méningite chronique, en collaboration avec M. Giraudeau, interne des hôpitaux. (*Revue de médecine*, p. 186.)

179. Contribution à l'étude clinique et anatomo-pathologique de la cirrhose hypertrophique graisseuse, en collaboration avec M. Giraudeau, interne des hôpitaux. (*Gaz. hebdom. de méd. et de chir.*)

180. De la symphyse cardiaque. Des insuffisances valvulaires qui peuvent en résulter, en collaboration avec M. Gilbert, interne des hôpitaux. (*Union médicale.*)

181. Cancer primitif enkysté du foie. Cancer secondaire des lymphatiques, des ganglions du hile et de la veine porte, en collaboration avec M. Gilbert. (*Revue de médecine*, p. 952.)

182. Leçon d'ouverture du cours de thérapeutique et matière médicale par les Dr G. Rummo et Marcus. (*Rivista clinica e terapeutica*, nos 6 et 7.)

1884.

183. Valeur hémostatique de la transfusion. (*Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux* et *Gaz. hebd.*)

184. Expériences sur les substances toxiques ou médicamenteuses qui altèrent l'hémoglobine, et particulièrement sur celles qui la transforment en méthémoglobine. (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 3 mars.)

185. De la transfusion péritonéale. (*Ibid.* 24 mars. — *Revue scientifique*, 29 mars, n° 13.).

186. Note sur l'action des solutions de chlorure de sodium additionnées de violet de méthyle sur les éléments du sang. (*Gaz. hebdom. de méd. et de chir.*, 1er août.)

187. Note sur deux cas de pneumonie typhoïde, en collaboration avec M. Gilbert, interne des hôpitaux. (*Arch. gén. de méd.*, mars.)

188. Note sur les modifications du système nerveux chez un amputé, en collaboration avec M. Gilbert, interne des hôpitaux. (*Arch. de phys. normale et path.*,avec une planche, 15 mai, n° 4.)

189. Diagnostic des maladies par l'examen du sang. (*Associat. franç., Congrès de Blois.*)

190. Le traitement du choléra, leçon faite à la Faculté de médecine et recueillie par

M. Duflocq, interne des hôpitaux. (*Revue scientifique*, 19 juillet, n° 3, et *note rectificative*, 10 août; *Bull. de thérap.*, 30 novembre.)

1885.

191. Traitement du choléra. (In-12, 168 pages. Paris, Masson.)

192. Recherches sur l'état du sang et de la bile dans le choléra, en collaboration pour la partie chimique avec M. Winter. (*Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, p. 118 et 138.)

193. Sténose du duodénum produite par une péritonite localisée hépatico-duodénale, consécutive à un ulcère du duodénum. (*Soc. méd. des hôpitaux*, 9 octobre 1885.)

194. Examen du sérum du sang. (*Associat. franç., Congrès de Grenoble.*)

195. Appareil pour le pansement antiseptique des affections du col utérin. (*Ibid.*)

1888.

196. Sur les diverses espèces de concrétions sanguines. (*Soc. des hôpitaux, Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, p. 8.)

197. Diagnostic du rhumatisme par l'examen du sang. (*Soc. des hôpit.*, et *Gaz. hebd.*, p. 80.)

198. Nouvelles recherches sur les substances toxiques ou médicamenteuses qui transforment l'hémoglobine en méthémoglobine. (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 22 mars.)

199. La méthémoglobine. (*Revue scientifique*, 5 juin, n° 23.)

200. Leçons de thérapeutique. Les grandes médications. (Gr. in-8, 430 p. Paris, Masson, 1887.)

1887.

201. Effets de l'anémie totale de l'encéphale et de ses diverses parties, étudiés à l'aide de la décapitation suivie de transfusions de sang, en collaboration avec M. le professeur G. Barrier. (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 31 janvier et 14 mars, et mémoire plus étendu *in Arch. de physiol. normale et pathol.*, 3e série, t. X, n° 5, 1er juillet 1887.)

202. Rapport général à M. le Ministre du Commerce et de l'Industrie sur les Épidémies pendant l'année 1886, fait au nom de la Commission permanente des Épidémies de l'Académie de médecine. (G. Masson, 1888.)

203. De la leucocytose accompagnant le développement des néoplasmes. (*Comptes rendus des séances de la Soc. de biol.*, 30 avril.)

204. Nature microbienne de la diarrhée verte des nouveau-nés et traitement de cette maladie. (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 17 mai, 31 mai et 25 octobre, et *Bull. de thérapeutique*, p. 441.)

205. Recherches cliniques sur l'urobilinurie. (*Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 22 juillet, et *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, nos 32 et 33.)

1888.

206. De la mort par hémorragie. (*Arch. de physiol. normale et path.*, 1er janvier, n° 1.)

207. De l'hémoglobinurie. Diverses communications. (*Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux*, p. 73, 83, 172, 300.)

208. Leucocytose considérable dans un cas de cancer du corps thyroïde. (*Ibid.*, août.)

209. Pathogénie des albuminuries dyscrasiques. (*Ibid.*, p. 118.)

210. De l'emploi de l'acide lactique dans la diarrhée chronique. (*Ibid.*, p. 11.)

211. Tuberculose des nouveau-nés et congénitale. Observations du service de M. G. Hayem, publiées par M. Paul Huguenin. (*Gaz. des hôpitaux*, n° 85.)

212. Contribution à l'étude des manifestations spinales de la blennorragie, en commun avec M. Parmentier. (*Revue de méd.*, juin.)

213. Nouvelle contribution à l'étude des concrétions sanguines par précipitation. (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 15 octobre.)

1889.

214. Du sang et de ses altérations anatomiques. Grand in-8° de 1022 pages avec 126 fig. (Paris, G. Masson).

215. Du mécanisme de la mort des lapins transfusés avec le sang de chien. (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 25 févr.)

216. De la syphilis de l'intestin, en collaboration avec M. Paul Tissier. (*Revue de méd.*, avril.)

217. Contribution à l'étude de la péricardite tuberculeuse, en collaboration avec M. Paul Tissier. (*Revue de méd.*, 10 janv.)

218. Nouvelles remarques sur l'urobilinurie. (*Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 13 décembre.)

219. Note sur l'anémie des nourrissons. (*Ibid.*, 25 octobre.)

1890.

220. Leçons de thérapeutique. — Médications (2e série). — Cours professé pendant l'année 1888. (In-8°, G. Masson.)

    La première série des Médications (voir n° 200) comprenait la médication désinfectante, la médication sthénique, la médication antipyrétique, la médication antiphlogistique.

    La seconde série comprend : la médication antihydropique, la médication hémostatique, la médication reconstituante, la médication du diabète sucré, la médication de l'obésité, la médication de la douleur.

221. Recherches sur le chimisme stomacal à l'état normal et pathologique, en commun avec M. Winter. (*Bull. méd.*, n° 95, 1889, et nos 8 et 54, 1890.)

222. Du chimisme stomacal considéré comme élément de diagnostic et comme source d'indications thérapeutiques. (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 11 et 18 juillet.)

223. De la contractilité des globules rouges et des pseudo-parasites du sang dans l'anémie extrême. (*Ibid.*, 21 février.)

224. Nouvelle note sur l'emploi de l'acide lactique dans la diarrhée. (*Ibid.*, 27 juin.)

1891.

225. Leçons de thérapeutique. — Médications (3e série). — Cours professé pendant l'année 1889. Paris, G. Masson.)

Cette série comprend : La médication de la douleur (suite et fin), la médication hypnotique, la médication stupéfiante, la médication antispasmodique, la médication excitatrice de la sensibilité, la médication hypercinétique (excitatrice de la motilité), la médication de la neurasthénie générale, la médication relevant des troubles fonctionnels du cœur et des vaisseaux.

226. Du chimisme stomacal (digestion normale, dyspepsie), en collaboration avec M. J. Winter, in-8° de 272 p. (Paris, G. Masson.)

227. Considérations sur l'apepsie. (*Bull. de la Soc. clinique.*, févr., p. 41.)

228. Contribution à l'étude des anomalies dans l'évolution du processus de la digestion stomacale. (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 16 et 23 oct.)

229. Des altérations chimiques du processus stomacal dans la gastrite alcoolique. (*Ibid.*, 23 oct.)

230. Des altérations du chimisme stomacal dans la chlorose. (*Ibid.*, 30 oct.)

231. Pseudo-tuberculose bacillaire chez l'homme, en collaboration avec M. Lesage. (*Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 10 juillet, p. 378.)

232. Sur un cas de diathèse hémorragique. (*Ibid.*, 17 juillet, p. 389.)

233. Ictère hématique par hémoglobinhémie dans le cours d'une fièvre de surmenage chez un homme atteint de néphrite interstitielle. (*Ibid.*, 24 juillet, p. 410.)

234. Traitement de la fièvre typhoïde. (*Annales de médecine*, n° 26, p. 201.)

1892.

235. Remarques à propos du traitement de la lèpre par le chlorate de potasse. (*Bull. médical*, 30 oct., n° 87.)

236. Traitement des cholériques à l'hôpital Saint-Antoine. (*Bull. Acad. de médecine*, 8 novembre) et Leçons sur le traitement du choléra. (*Annales de médecine*, nov.)

1893.

237. Leçons de thérapeutique. — Médications (4e et dernière série). — Cours professé pendant l'année 1891-1892. (G. Masson.)
Cette série comprend : la médication antidyspeptique, la médication antidyspnéique, la médication de la toux, la médication expectorante, la médication de l'albuminurie, la médication de l'urémie, la médication antisudorale.

238. Note sur l'anatomie pathologique de la gastrite parenchymateuse hyperpeptique. (*Bull. et Mém. de la Soc. de méd. des hôpitaux*, 12 mai.)

239. Esquisse des principaux types anatomo-pathologiques de la gastrite chronique de l'adulte. (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 26 juin.)

240. Gastropathies et phtisie pulmonaire, communication faite au Congrès de la tuberculose.

1894.

241. Leçons de thérapeutique. Les agents physiques et naturels. (Cours fait pendant le semestre d'hiver 1892-93, in-8° de 682 p. Paris, Masson, 1894.)

242. De la prétendue toxicité du sang. Action coagulatrice des injections de sérum; effets du chauffage à 56-59° sur cette propriété. (*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 10 mars.)

243. Nouvelle note sur les transfusions de sang étranger. (*Ibid.*, 14 avril.)

244. Leçons sur la gastrite hyperpeptique (faites en 1893-1894 et publiées *in Bull. méd.* nos 6, 9, 15, 20, 24, 31, 35, 39, 45, 49, 56, 57, de janvier à juillet).

245. Nouvelles recherches sur les troubles évolutifs de la digestion. (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 22 juin.)

246. Note sur l'anatomie pathologique de la gastrite muqueuse. (*Ibid.*, 20 juillet.)

247. De la valeur clinique du chimisme stomacal. (Rapport. *Congrès français de méd. interne*. Lyon.)

1895.

248. Contribution à l'étude de la pathogénie de l'ulcère de l'estomac. (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 5 avril.)

249. Remarques sur le traitement de la chlorose à propos de la récente discussion sur l'emploi thérapeutique du fer, au 13e Congrès allem. de méd. int. (*Ibid.*, 19 avril.)

250. Du purpura. (*Presse médicale*, 22 juin, et Leçons sur les maladies du sang, p. 523.

251. Sur un cas d'asystolie aiguë d'origine gastrique. (*Méd. moderne*, 13 juillet.)

252. Note sur l'anatomie pathologique des gastrites mixtes et interstitielles. (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 26 juillet).

253. Les signes objectifs des affections stomacales, par G. Lion, d'après les leçons clin. de M. le Prof. Hayem. (*Arch. gén. de méd.*, août et sept.)

254. Traitement de la pneumonie par les inhalations de nitrite d'amyle à haute dose. (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 11 oct., et *Bull. méd.*, 13 oct.)

255. Sur un cas d'évacuation de calculs biliaires par la voie stomacale. (*Ibid.* 18 oct.)

256. Emploi du sous-nitrate de bismuth à haute dose dans l'ulcère et dans les gastropathies douloureuses. (*Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux*, nov.)

257. Que devient la digestion gastrique après la gastro-entérostomie? (*Ibid.*, 8 nov.)

258. Classement des formes cliniques des affections stomacales. (*Presse méd.*, 30 nov.)

1896.

259. De l'urobilinurie chez les tuberculeux. (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 21 févr.)

260. Lésions de l'estomac dans l'anémie pernicieuse progressive. (*Ibid.*, 27 mars.)

261. Classement des variétés anatomiques des gastrites. (*Ibid.*, 30 juill.)

262. Des gastrites dégénératives. (*Ibid.*, 23 oct.)

263. Un nouveau cas de gastro-entérostomie. (*Ibid.*, 30 oct.)

264. Du caillot non rétractile ; suppression de la formation du sérum sanguin dans quelques états pathologiques. (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 23 nov., et Leçons sur les maladies du sang, p. 77.)

1897.

265. Sur la persistance de la propriété agglutinante du sérum des typhiques après chauffage à 57°-59°. (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 8 janv.)

266. Vomissements dits nerveux, d'origine réflexe, à point de départ appendiculaire. (*Ibid.*, 26 mars.)

267. Sténose incomplète du pylore. Prétendue maladie de Reichmann. (*Presse méd.*, 31 mars.)

268. Coloration spéciale des téguments chez certains dyspeptiques. Ictère sans pigments biliaires ni urobiline dans les urines. (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 14 mai.)

269. Des sténoses incomplètes, pylorique et sous-pylorique. (*Bull. de l'Académie de méd.*, 18 mai, t. XXXVII, 3e série, pages 601-611.)

270. Maladies de l'estomac, en collaboration avec M. le Dr G. Lion. (in *Traité de médecine Brouardel-Gilbert*, t. IV, p. 215 à 550.)

271. Des polyadénomes gastriques. (*Presse méd.*, n° 63, 4 août.)

272. Notes sur les variations de la capacité stomacale dans les sténoses pyloriques. (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 12 nov.)

273. Sténose pylorique. (*Presse méd.*, 20 nov.)

1898.

274. Sténose pylorique incomplète. (*Méd. moderne*, 9 et 12 février.)

275. Rapport sur le travail de M. Tuffier intitulé « De la gastro-entérostomie dans les rétrécissements non cancéreux du pylore ». (*Académie de méd.*, 12 avril.)

276. Sur la gastralgie. (*Revue génér. de clin. et de thérap.*)

277. De l'hyperchlorhydrie par saturation alcaline. (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 15 et 29 avril.)

278. Diagnostic du cancer du pylore (*Méd. moderne*, 11 juin), et Diagnostic du cancer de l'estomac. (*Gaz. hebdom.*, n° 37, 7 mai 1899.)

279. Sur un cas de tachycardie paroxystique avec gangrène de la main et de l'avant-bras. (*Presse méd.*, 6 juillet.)

280. Sur deux cas d'aérophagie. (*Rev. gén. de clin. et de thér.*, n° 32, 6 août.)

281. Altérations des globules blancs et globules rouges à noyau dans la chlorose. (*Comptes rendus de la Soc. de biologie*, 11 février, p. 104.)

1899.

282. Nouvelle note sur l'ictère chronique sans élimination de pigments biliaires dans les urines. (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 24 mars.)

283. Nouveau liquide pour la numération des éléments du sang. (*Comptes rendus de la Soc. de biologie*, 15 avril.)

284. Des globules blancs mononucléaires du sang humain. (*Ibid.*, 22 avril.)

285. Note sur les éléments de la lymphe du cheval et sur les globules blancs du sang de cheval. (*Ibid.*, 8 juillet, p. 621 et 623.)

286. De la surcharge granuleuse des globules blancs. (*Ibid.*, 27 mai.)

287. Troubles nerveux secondaires portant sur les fonctions de la nutrition. (*Presse méd.*, 26 août, p. 109.)

1900.

288. Leçons sur les maladies du sang, in-8° de 695 pages (Masson, 1900).
(Ces leçons, faites à diverses dates, de 1893 à 1899, reproduisent en partie des cliniques publiées dans cet espace de temps dans divers journaux : *Bull. méd.*, *Méd. moderne*, *Presse méd.*, *Gaz. des hôpitaux*.)

289. A propos de trois cas de leucocythémie à globules blancs mononucléaires, en collaboration avec M. le Dr G. Lion. (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 9 mars.)

290. Rapport sur les indications de la saignée. (*Congrès de méd. international*, Paris.)

291. Sur un cas de lymphocythémie vraie. (*Comptes rendus de la Soc. de biologie*, 1er décembre.)

1901.

292. Sur la non-rétractilité du caillot et l'absence de formation de sérum sanguin dans la variole hémorragique primitive, en collaboration avec M. le Dr R. Bensaude. (*Ibid.*, 19 janvier.)

663-01. — Corbeil. Imprimerie Éd. Crété